

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III (MEDICINA Y
CIRUGÍA BUCOFACIAL)**



TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES
LINFOCITARIAS EN MUCOSA ORAL. ESTUDIO
COMPARATIVO ENTRE IMPLANTES SUMERGIDOS Y NO
SUMERGIDOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José María Martínez-González

Directores:

**Rafael Riobóo García
Manuel Donado Rodríguez**

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7761-1

© José María Martínez-González, 2010



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

DEPTO. DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL

Facultad de Odontología

**CARACTERIZACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES
LINFOCITARIAS EN MUCOSA ORAL. ESTUDIO
COMPARATIVO ENTRE IMPLANTES SUMERGIDOS Y
NO SUMERGIDOS.**

José María Martínez-González

Tesis Doctoral

2010

AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Rafael Riobóo García y Manuel Donado Rodríguez, Catedráticos y estandaristas desde su presencia en la Facultad de Medicina –Escuela de estomatología- , hasta la Facultad de Odontología. Ambos, depositaron su confianza desde mis primeros pasos como docente y no dudaron en apostar por la dirección de esta Tesis.

Al Dr. Pablo Eire, inmunólogo pleno de conocimientos e ilusión. Las horas de despacho vividas con el Dr. Botello sirvieron para que alguien lejano a la Inmunología pudiese entender este campo fascinante. “Sin vosotros, este proyecto no hubiera sido realizable”.

Al Dr. Pedro Cuesta, perteneciente al Centro de Cálculo de la UCM. Hace bastantes años tuve el privilegio de conocer a Pedro y puedo asegurar ante cualquiera, que no hay quien le supere en el conocimiento estadístico. Además, su faceta docente siempre está acompañada de una gran dosis de paciencia para que todos entendamos los resultados obtenidos. Gracias a él, numerosos proyectos en el campo odontológico han servido para ser publicados con notoriedad en el complejo mundo de las publicaciones de alto nivel. “La Facultad de Odontología siempre te estará agradecida”

A los Profesores de mi Departamento de forma general y en particular a Cristina Barona Dorado, Fernando Fernández Cáliz, José María Buesa Báñez, Luís Rubio Alonso, Esther Cáceres Madroño, Isabel Leco Berrocal y Carlos Belarra Arenas. Hace tiempo que decidisteis

apostar por mí, y vuestra defensa y constancia han sido incondicionales. Estoy convencida que os sentiréis orgullosos y disfrutaréis con la misma intensidad, al igual que en ocasiones anteriores he vivido con vosotros, de este nuevo objetivo académico.

*A los Profesores del resto de Universidades y pertenecientes al ámbito quirúrgico. La faceta del docente sirve para proyectar los conocimientos, pero también facilita conocer a compañeros que, aún en la distancia, compartimos inquietudes y objetivos. De las cosas más positivas que me ha ofrecido la Universidad es el poder compartir vuestro respeto y, sobre todo, la amistad. Ésta última, se ha visto reflejada en los numerosos momentos de apoyo que me habéis brindado durante todos estos años a cambio de nada, “*Gracias Profesores y Amigos*”.*

*Por último, a Carolina Fernández Camacho, secretaria del Máster del Hospital Universitario de Madrid. La redacción y finalización de cualquier trabajo, requiere un esfuerzo y dedicación encomiables. Carolina lo sabía, pero es una persona dispuesta a cumplir con cualquier reto, a pesar de que el ordenante sea difícil de manejar. Le agradezco su paciencia, su templanza y disposición. “*La considero como otro de los pilares fundamentales para dar luz a este trabajo*”.*

INDICE

I.- ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	3-8.
II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS	11-18.
III.- INTRODUCCIÓN	21-58.
IV.- MATERIALES Y METODOLOGÍA	61-70.
V.- RESULTADOS	73-117.
VI.- DISCUSIÓN	121-135.
VII.- CONCLUSIONES	139.
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	143-160.
IX.- BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN ALFABETICO.....	165-180.

I.- ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.

Hace casi cincuenta años desde que Branemark (1) publicó sus primeros estudios, sentando inicialmente las bases para su aplicación en el campo de la Implantología. Los principios fundamentales para alcanzar unos resultados óptimos pasaban por establecer unas indicaciones muy concretas, conociendo algunas circunstancias que se encuadraban como contraindicaciones relativas o absolutas. Solo a través de un diagnóstico adecuado, un tratamiento quirúrgico -no siempre factible en todos los pacientes- y la realización de prótesis que tenían escasas posibilidades estéticas, podría hablarse de éxito implantológico.

Durante este amplio período, las perspectivas han ido sufriendo grandes transformaciones y así la Implantología actual se presenta con nuevos horizontes gracias a las aportaciones clínicas de numerosos investigadores y al desarrollo en otras áreas, alcanzándose nuevos descubrimientos que han permitido su aplicación en este campo.

Asomándonos de forma breve a éstas, y analizando las más representativas, observamos como el “Diagnóstico a través de la Imagen”, sigue ocupando un lugar indispensable en la planificación y así los primeros estudios en los que las proyecciones periapicales, panorámicas y telerradiografías ocupaban un lugar de relevancia, han ido transformándose, pasando por estudios tomográficos convencionales, TAC y los modernos sistemas informatizados que permiten no solo ofrecernos una visión

tridimensional, sino que en ocasiones se puede llegar a reproducir la situación en la que quedarían los implantes, así como la colocación en el mismo acto quirúrgico de una prótesis perfectamente adaptada y conexcionada, originándose lo que hoy en día algunos autores pretenden acuñar con un nuevo concepto: "Cirugía mínimamente invasiva" (2-7).

El tratamiento quirúrgico inicial también ha sufrido modificaciones importantes. La localización inicial intermentoniana de los implantes ha sido ampliamente superada y puede decirse, casi con rotundidad, que no existen prácticamente zonas anatómicas que no puedan ser subsidiarias de tratamientos con implantes.

Los sectores posteroinferiores, en los que la presencia del nervio dentario inferior ha obstaculizado multitud de tratamientos implantológicos, pueden ser tratados en la actualidad, siendo sus resultados predecibles gracias al desarrollo de técnicas tales como la colocación de injertos, transposiciones o lateralizaciones y distracción histogénica.

La utilización de injertos óseos sobre la cortical mandibular encuentra numerosas zonas donantes donde elegir, desde las regiones anatómicas cuyo origen embriológico membranoso resulta más similar a la cavidad bucal como la calota craneal, hasta aquellos otros, de origen endocondral, como cresta iliaca, olécranon, costilla, tibia, peroné, etc. (8-10).

Algunos investigadores como Gerressen (11), Smolka (12) y Bodard (13) han comunicado sus experiencias en este tipo de tratamiento pudiendo observarse que los porcentajes de éxito cercanos al 91% permiten ofrecer estas técnicas como alternativa a los pacientes con compromiso en estas zonas anatómicas.

La transposición y la lateralización del nervio dentario inferior, ha sido desde hace tiempo una técnica quirúrgica que vino a sumarse a las anteriores, pero que encontró más detractores que seguidores. Quizá, su complejidad y las secuelas nerviosas que puede dar origen, sobre todo cuando es realizada por profesionales con escaso adiestramiento, la han convertido en una alternativa poco frecuente.

Merece ser comentado en estos antecedentes, a Rosenquist (14), uno de los investigadores que mayor experiencia ha aportado, quien habla de un porcentaje de éxito en el tratamiento implantológico cercano al 96% y un porcentaje de secuelas próximo al 3,5%.

En estos últimos años, se están aportando numerosos casos con compromiso anatómico que están siendo resueltos previamente mediante el procedimiento de la "Distracción histogénica alveolar". Aunque no se trata de un procedimiento novedoso, pues su descubrimiento fue hecho en 1905 por Ilizarov, el impulso definitivo se ha dado en este último período. El

mayor conocimiento del comportamiento histológico ante la tracción de los tejidos ha permitido establecer un protocolo de actuación quirúrgica y activación de este fenómeno, que prácticamente ha sido asumido por toda la comunidad científica.

A nivel del maxilar, las técnicas quirúrgicas también han experimentado cambios notables. A nivel de la premaxila, la ausencia de altura y/o anchura, ha sido compensada mediante procedimientos que han ido desde la disección de la mucosa nasal, empleada para un anclaje más cortical, hasta la expansión de corticales, colocación de injertos e incluso, como ha sido comentado anteriormente, la distracción alveolar. Los resultados ofrecidos por la bibliografía ofrecen cifras esperanzadoras de éxito (15-18).

En los sectores posteriores, los déficits óseos se han visto superados mediante técnicas que, en la actualidad, se consideran bastante rutinarias como la elevación sinusal, hasta otros cuyo proceder quirúrgico es más complejo como los implantes con anclaje pterigoideo o zigomático (19-22).

Otro de los pilares básicos para el éxito implantológico, es el diseño protético y la evolución sufrida ha sido muy importante. En sus comienzos, las prótesis confeccionadas eran sobre una supraestructura combinadas con acrílico. El paso del tiempo ha ido ampliando las posibilidades y otros materiales han abierto nuevas vías por lo que, en el momento actual, resulta

factible cualquier tipo de rehabilitación, prótesis unitarias, sobredentaduras, implantoportadas, etc (23-24).

Sin embargo, uno de los mayores logros alcanzados ha sido el de la posibilidad de rehabilitar protéticamente, en el mismo acto quirúrgico o días después, mediante la denominada carga inmediata. De esta forma, se ha convertido en uno de los procedimientos más estudiados y analizados en la actualidad por la mayoría de profesionales que trabajan en el campo de la Implantología (25-26).

Durante este breve recorrido evolutivo, se han valorado los aspectos positivos, preservando para este final aquellos otros que desencadenan el fracaso en estos tratamientos. Así, una planificación inadecuada acompañada o no de una técnica quirúrgica incorrecta, son en la mayoría de los casos los elementos que hacen que los porcentajes de éxito disminuyan. No obstante, existen casos en los que resulta difícil explicar el fracaso implantológico, al menos por las causas anteriormente citadas, y es en este punto sobre el que pueden incidir numerosos factores, ya sean exógenos o endógenos, que van desde los hábitos de los pacientes, condiciones generales de los mismos y el factor terreno local.

Es incuestionable que este último, es el más importante puesto que en él reside el eslabón inicial para alcanzar una correcta oseointegración. Sin embargo, también representa la entrada para producir un desequilibrio de la

correcta interfaz hueso-implante, que llevará al fracaso y que en muchos casos obedece a problemas higiénicos o protéticos, que hace que las condiciones de defensas locales se vean alteradas. Por ello, entendemos justificado el presente estudio que parte de la base de analizar el estado inmunológico in situ, a nivel de la mucosa bucal, en pacientes tratados con implantes.

II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS.

La enfermedad periodontal constituye una de las enfermedades con mayor prevalencia en la población, estimándose una afectación cercana al 40% de los pacientes mayores de treinta y cinco años (27-28).

Esta situación se ve agravada en el 8% de los casos, en los que esta enfermedad se encuentra en fases muy avanzadas, por lo que de forma casi inexorable se producirán pérdidas no solo dentarias sino de los tejidos de soporte. Ante esta situación, el tratamiento con implantes va a representar una de las opciones terapéuticas, no solo más clara sino de mayor demanda en la actualidad.

Sin embargo, cuanto mayor haya sido la pérdida de soporte las dificultades se verán incrementadas, estableciéndose una interrelación con el porcentaje de éxito, de ahí que desde hace años se haya venido hablando de una Implantología básica y otra avanzada o compleja. En este último caso, nosotros mismos, tuvimos ocasión de realizar un estudio sobre la posibilidad de demanda en este tipo de tratamiento. Los resultados hallados, en ciento noventa y cuatro pacientes, establecieron unos valores entre el 25 y 72% de tratamientos complejos en el maxilar, frente a cifras de un 10 a un 28% en mandíbula, lo que conllevaría a un porcentaje de fracasos superior al de una condiciones más favorables (29).

Básicamente, los fracasos en la terapéutica implantológica, pueden agruparse en dos fases. Una primera, durante el período de reposo -precarga-

y una segunda –postcarga-, una vez que se somete a carga mediante la colocación de la prótesis correspondiente.

La ausencia de estructuras periodontales alrededor de los implantes, conduce a que éstos se osteointegren –interfaz hueso e implante-, mediante una anquilosis funcional. También a nivel de los tejidos blandos se ha de desarrollar una interfaz implanto-gingival. En el primer caso, la falta de anquilosis dará origen a un tejido con gran componente fibroblástico, formándose la denominada fibrointegración que no es más ni menos que la expresión del fracaso implantológico en el período de reposo o cicatrización y cuyas causas todavía siguen sin estar lo suficientemente aclaradas.

Se sabe que en el momento de la inserción de un implante, se produce la unión de moléculas de H₂O a la superficie y se incorporan iones plasmáticos como Cl, Na y Ca y biomoléculas como fibronectina, vitronectina, albúmina e IgG.

La morfología y composición de las superficies van a influir en la orientación y activación de las proteínas de adhesión lo que influye posteriormente en la naturaleza de la adhesión a ellas de las células. Es, según versión de Schwartz y cols.(30), la llamada nanorugosidad, todavía ampliamente desconocida.

Paralelamente, se forma un coágulo de fibrina en el que las plaquetas juegan una doble función, como control hemostático y como contenedor de factores de crecimiento que actuarán sobre las células mesenquimales indiferenciadas -MSCs- y sobre los osteoblastos de revestimiento. También aparecen IL1 e IL6 a partir de los linfocitos y BMPs procedentes de la matriz extracelular.

En la cicatrización periimplantaria, se forma durante esta fase una ligera reacción a cuerpo extraño. La permanencia de las células gigantes multinucleadas en la interfase con el implante es desconocida y se discute si se tratan de osteoclastos o células inflamatorias multinucleadas. En los movimientos iniciales de células parece que los neutrófilos y macrófagos no reconocerían a los implantes como extraños gracias al recubrimiento de la superficie por las proteínas plasmáticas denominadas opsoninas -IgG y factor C3b-.

Durante el período de osteointegración, también se ha especulado que las células inflamatorias, macrófagos y linfocitos T, así como los osteoclastos producirían osteopontina -OPN-, mientras que el osteoblasto sería el principal productor en la fase de formación. Esta proteína se uniría a las superficies implantarias y favorecería la atracción y adhesión celular (31).

En el caso de los tejidos gingivales, éstos desarrollan un papel importantísimo, sobre todo en el momento del descubrimiento y carga de los implantes. Así Foitzik (32), opina que esta es la zona de riesgo de todos los implantes, ya que al igual que ocurre con los dientes naturales es la zona de menor resistencia y por tanto la más susceptible a un proceso infeccioso.

La mayoría de los autores consultados coinciden en resaltar muchos aspectos similares entre la enfermedad periodontal y la infección periimplantaria. Así, Mombelli (33), destaca entre otros, el papel de las bacterias, la diferencia entre la placa bacteriana alrededor de los tejidos periimplantarios sanos y enfermos, así como la respuesta favorable a la terapéutica antimicrobiana.

La microflora bacteriana en condiciones no inflamatorias, es predominantemente de formas aerobias Gram + y cocoides con escasa participación de anaerobios Gram - , similar tanto en diente como en el implante (34). Sin embargo, cuando este equilibrio se pierde, encontramos que tanto en el diente con afectación periodontal como en la inflamación periimplantaria aparece un predominio de periodontopatógenos, fundamentalmente *A. Actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis* y *P. intermedia* (35-36).

En este proceso inflamatorio van a intervenir distintos elementos celulares, destacando los macrófagos y linfocitos acompañados de diferentes

citoquinas que serán responsables en gran parte de los procesos destructivos y por tanto del fracaso dentario e implantológico (37).

Entre las principales citoquinas, han sido estudiadas la IL-1 alfa y beta presentes en el fluido crevicular. Massada y cols (38), encontraron concentraciones superiores de éstas, en pacientes con periodontitis. En la misma línea, Engebretson y cols. (39), comprobaron en sus estudios que la IL-1 beta estaba en valores superiores en los pacientes afectados de periodontitis severa.

Para Graves (40), tras la inducción experimental de periodontitis pudo observar cómo al inhibir el factor de necrosis tumoral –TN alfa-, se impedía la pérdida ósea.

Otros estudios que intentan explicar esta patogénesis han ido encaminados a valorar la destrucción ósea mediante técnicas histológicas, destacando últimamente las de la inmunoperoxidasa. Los cambios de coloración que se producen son debidos a la reacción antígeno-anticuerpo y de esta forma se pueden detectar, entre otros (27):

- Actina: como identificador de fibras de tejido muscular liso.
- CD 1a: para valorar células de Langerhans.
- CD 4 y CD 8: tiñe a los linfocitos T- colaboradores y a los T-

citotóxicos.

- CD 19: para la tinción de linfocitos B.
- CD 34: para medir la presencia de células plasmáticas.

A través de esta breve descripción, tanto en este apartado como en el anterior, puede valorarse como la Implantología basa su existencia, entre otros, a conocimientos anatómicos, físicos, químicos, biológicos, fisiológicos, inmunológicos, etc.

Esta estrecha, pero a la vez amplia interrelación, confiere cierta complejidad a este campo que sigue planteando bastantes interrogantes, Si admitimos que la pérdida dentaria y de los implantes puede guardar cierta similitud con la enfermedad periodontal y si ésta tiene una base inmunológica podremos plantear, como hipótesis, que el conocimiento de la inmunidad local en las zonas implantarias debería ser el primer paso para entender posteriormente el papel inmunológico en los fracasos. De esta forma, los objetivos que se han pretendido alcanzar en esta investigación fueron:

- 1.- Completar la caracterización fenotípica de los linfocitos de la mucosa oral humana en lo que se refiere a sus subtipos y estado de activación.
- 2.- Comparar los datos encontrados en la mucosa oral con la mucosa intestinal.

-
- 3.- Determinar la existencia o ausencia de alteraciones en las subpoblaciones linfocitarias entre implantes sumergidos y no sumergidos.

III.- INTRODUCCIÓN.

Los mecanismos de defensa de los diferentes organismos resultan muy diversos y heterogéneos, aunque se considera una actuación integrada de todos ellos, constituyéndose de esta forma la respuesta inmune.

Según Peña (41), se debe entender la respuesta inmune como el conjunto de procesos moleculares y celulares implicados en la defensa de la integración biológica del organismo. Ello supone la identificación por parte del sistema inmune de las sustancias propias y la detección de sustancias extrañas y su destrucción.

Los componentes del sistema inmune se encuentran mayoritariamente ubicados en los órganos linfoides y en su acción participan una serie de células, células inmunocompetentes, y moléculas, entre las que destacan las inmunoglobinas, linfocinas y otras.

La respuesta inmune puede ser inespecífica, conocida también como innata o natural, y específica o adquirida. La respuesta inespecífica se desarrolla sólo frente a aquellas sustancias extrañas que indujeron su activación y en ella participan prioritariamente los linfocitos y las sustancias liberadas por los mismos, anticuerpos y citocinas.

La respuesta inespecífica representa la primera barrera defensiva del organismo, no requiere sensibilización previa y es de especial significación frente a la protección del mismo ante infecciones y cáncer. Las células que mediatizan esta respuesta son *polimorfonucleares neutrófilos* y *macrófagos*, células que se caracterizan por activarse de forma inmediata siempre que cualquier sustancia extraña penetra en el organismo, como por ejemplo, sucede tras una herida, en cuyo caso estas células se movilizan hacia dicho foco. Reconocen y toman contacto con la sustancia extraña, la cual destruyen mediante el proceso de fagocitosis y posterior lisis intracelular. También en este tipo de respuesta intervienen las *células asesinas naturales*, también conocidas como *natural killer* o *células NK*.

La respuesta específica o adquirida se desarrolla sólo frente a aquellas sustancias extrañas responsables de su inicio, y en ella la participación prioritariamente linfocitos B y T y las sustancias liberadas por ellos mismos, anticuerpos y linfocinas respectivamente, Las sustancias frente a las cuales el organismo desarrolla una respuesta inmune específica se conocen como antígenos.

Para que se inicie la respuesta inmune se requiere el reconocimiento del antígeno y la activación de linfocitos. Los linfocitos B reconocen el antígeno mediante inmunoglobulinas de membrana (mIg), mientras que los linfocitos T lo reconocen mediante una estructura especializada a tal fin conocida como receptor de células T (TCR).

Para que los linfocitos se activen adecuadamente, se requiere, además el reconocimiento del antígeno por los receptores específicos tales como el TCR o mlg, la participación de otras moléculas, como son moléculas accesorias y de adhesión y la acción de ciertos inmunoreguladores conocidos como linfocinas. Si participa sólo el TCR se produce una anergia (no respuesta), por que el sistema de señalización del TCR es insuficiente para la activación y proliferación celular necesarios para la respuesta.

Las células que participan en la respuesta inmune son muy variadas, unas participan en la *fase de activación* (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B), mientras que otras lo hacen prioritariamente en *procesos de regulación* (linfocitos, Th 1 y Th 2) y otras en la *fase efectora* de la respuesta inmune, linfocitos T citotóxicos, células NK, células plasmáticas y macrófagos activados, entre otros.

A continuación, describiremos las características más importantes de aquellas poblaciones celulares y marcadores que guardan relación con nuestro estudio (42-51).

LINFOCITOS T

Los linfocitos T son una población celular muy heterogénea formada por varios tipos diferentes de células que utilizan para reconocer al antígeno el receptor T o TCR. El TCR se encuentra asociado estrechamente en la superficie celular a las moléculas del complejo CD3 (conformado por dos cadenas similares a las inmunoglobulinas, asociadas a la membrana celular y que nunca son secretadas).

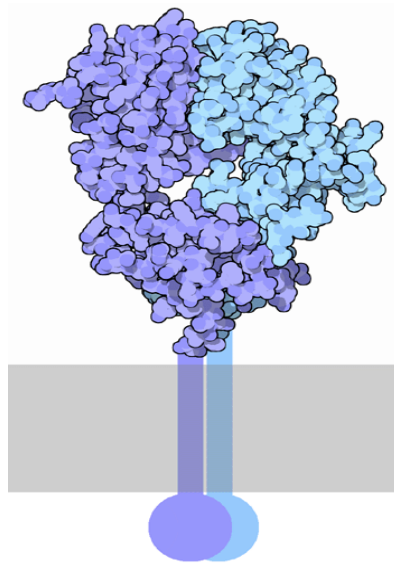


Fig. II.1. Cadenas de TCR unidas por enlaces disulfuro atravesando la membrana bilipídica.

Hay dos tipos de linfocitos T fundamentales: *células T de colaboración, Th (T helper cells)* y *células T citotóxicas, Tc (T cytotoxic cells)*.

LINFOCITOS T COLABORADORES:

Participan de forma importante en la iniciación y desarrollo de la respuesta inmune, tanto humoral como celular, debido a su capacidad de producción de linfocinas, entre las que destacan la interleuquina-2, interleuquina-4 e interferón γ .

No todos los linfocitos Th producen los mismos tipos de linfocinas, sino que atendiendo a su patrón de producción de éstas se distinguen dos tipos diferentes: los linfocitos Th1 y linfocitos Th2. Los linfocitos Th expresan la molécula CD4 que interacciona con moléculas de MHC clase II (identificadora de antígeno que permiten verificar si las células se encuentran sanas).

LINFOCITOS T CITOTÓXICOS:

Poseen cuando se activan capacidad de lisar células aunque también producen cierto número de linfocinas, pero no es este el carácter esencial de los mismos. El fenómeno de citotoxicidad celular mediada por los linfocitos Tc constituye un sistema efector de defensa frente a infecciones virales, bacterianas y parasitarias, así como frente al crecimiento de células tumorales. También intervienen de forma importante en los fenómenos de rechazo de órganos transplantados.

Los linfocitos Tc expresan CD8 y se unen a las a las moléculas de histocompatibilidad-MHC clase I.

Estas moléculas, CD4 y CD8, se han identificado gracias a la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales (AcMo). Los AcMo son reactivos biológicos de gran interés que se producen *in vitro* mediante la formación de híbridos celulares monoespecíficos, esto es, con capacidad para reaccionar con un solo antígeno. Muchas de las moléculas identificadas con estos AcMo han sido caracterizadas funcionalmente y se las denomina genéricamente antígenos de diferenciación.

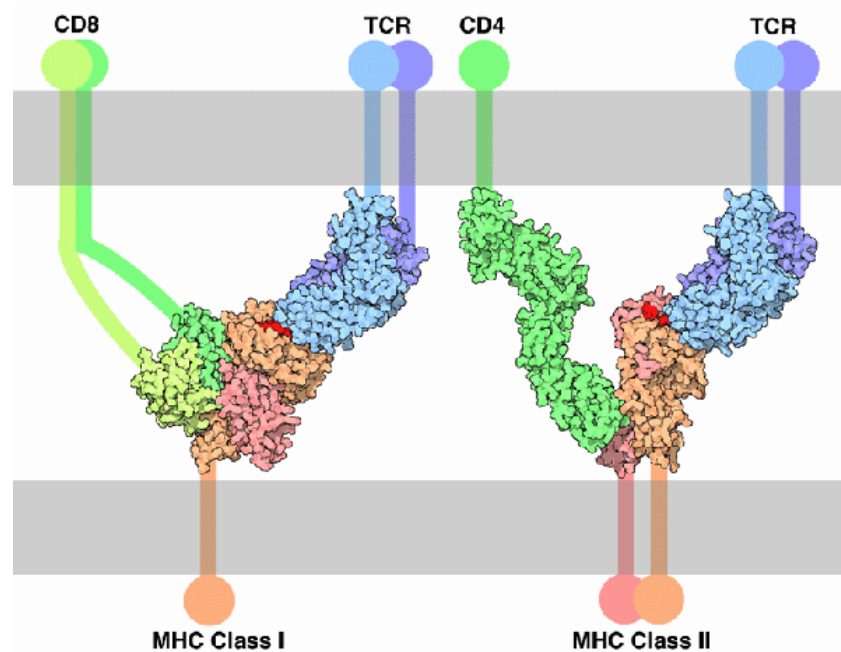


Fig. II.2. Moléculas de histocompatibilidad I y II y su relación con CD4 y CD8. (Tomado de R. Macedo).

LINFOCITOS GAMMA DELTA:

Los linfocitos gamma delta o TCR-1⁺, también tienen características de LGL

Tienden a albergarse en los epitelios mucosos donde ejercen acción antibacteriana y por tanto de protección de las mucosas del organismo. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son TCR-1⁺ y expresan el marcador CD8 aunque la mayor parte de las células TCR-1⁺ circulantes no expresan dicho marcador.

LINFOCITOS NATURAL KILLER (Células asesinas naturales):

Fueron descubiertos en la década de los años 70 por Herberman quien observó que los linfocitos obtenidos de individuos sanos eran capaces de destruir células tumorales sin sensibilización previa (defensa inmunitaria no específica).

Este fenómeno de destrucción, se denominó “citotoxicidad natural”, y a las células encargadas de desarrollar esta actividad se las denominó *Natural Killer* (NK) o asesinas naturales o células nulas con capacidad de destrucción mediante el ataque a la membrana plasmática por difusión de agua, aumentando su volumen hasta la lisis celular.

Más recientemente se ha visto que estas células, además de su capacidad citolítica, poseen una acción reguladora sobre la respuesta inmune desarrollada por linfocitos T y B, ya que producen importantes cantidades de IFN- γ , IL-3, IL-5, IL-8, TGF- β , GM-CSF, TNF- α , TNF- β y MIP-1 α .

Las células NK representan aproximadamente el 10% de las células mononucleares de sangre periférica y fenotípicamente pueden ser distinguidas por la presencia de ciertos marcadores muy característicos de esta subpoblación (CD16, CD56 y CD94), pero fundamentalmente por la ausencia de TCR y slg.

Desde el punto de vista morfológico la mayoría de las células con activación NK se corresponden con un tipo de linfocito que originariamente se denominó linfocito granular grande (LGL), por su mayor tamaño y la presencia de abundantes gránulos citoplasmáticos, produciéndose en la médula ósea.

Las células NK son responsables de uno de los mecanismos más eficaces de defensa frente a células infectadas por virus y frente al crecimiento de células neoplásicas. La ausencia de células NK en humanos se caracteriza entre otras cosas por infecciones recurrentes de origen vírico.

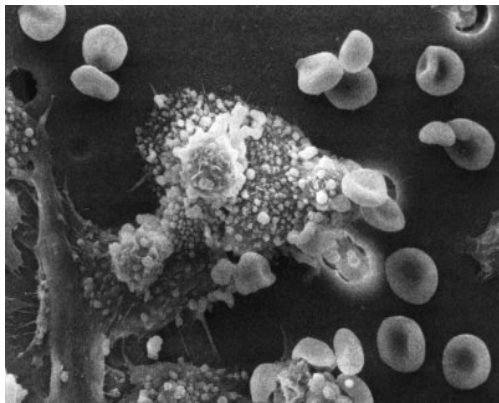


Fig. II.3. Célula NK. (Tomado de M. A. Herrero).



Fig. II.4. Célula NK.

LINFOCITOS B

La característica más importante de los linfocitos B, es la de tener capacidad para producir inmunoglobulinas que secretan o retienen unidas a su membrana citoplásmica. Los linfocitos B poseen el *marcador CD19* y cuando se activan se diferencian hacia las células plasmáticas. Estas son células más grandes que los linfocitos, muy ricas en retículo endoplásmico, y especializadas en la síntesis y secreción de grandes cantidades de inmunoglobulinas. En el adulto los linfocitos B maduran en la médula ósea mientras que los linfocitos T, lo hacen en el timo.

La respuesta inmune humoral es mediada por los linfocitos B que reconocen al antígeno a través de las inmunoglobulinas de membrana. Sin embargo, este estímulo no es suficiente para que se inicien los procesos de activación, proliferación y diferenciación de estas células.

Para ello es necesario que los linfocitos B además reciban el estímulo de ciertas interleucinas producidas por los linfocitos T, que a su vez han sido estimulados por las células presentadoras de antígeno. El elemento efector final de la respuesta humoral son las inmunoglobulinas.

INMUNOGLOBULINAS:

El término *inmunoglobulina* fue propuesto para designar a todas las sustancias con capacidad de anticuerpo, esto es, con capacidad de anteponerse al antígeno. Las inmunoglobulinas son de cinco clases: inmunoglobulina M (IgM), inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina D (IgD) e inmunoglobulina E (IgE).

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas formadas por cadenas polipeptídicas, agrupadas en una o varias unidades estructurales básicas, dependiendo del tipo de inmunoglobulina.

Estas cadenas, poseen una parte variable y una constante, siendo esta última diferente según la clase de inmunoglobulina, así existen cinco tipos de cadenas pesadas, γ , α , μ , δ y ϵ que definen las cinco clases IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, respectivamente.

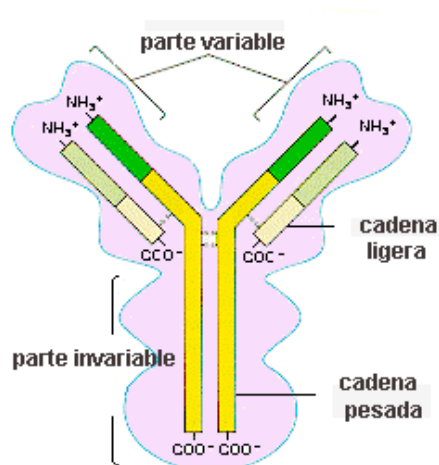


Fig. II.5. Representación de la cadena de las inmunoglobulinas.

La unión del antígeno con el anticuerpo es semejante a la que se establece entre una enzima y su sustrato, esto es, no covalente y débil, de manera que requiere una gran proximidad entre el antígeno y el anticuerpo para que se acontezca, y además es reversible.

La consecuencia final de la acción de las inmunoglobulinas es la de anular los efectos nocivos de los antígenos, así como la de destruir el antígeno que indujo su formación. Estas funciones son efectuadas de diferentes formas, dependiendo del tipo de Ig y de la manera de encontrarse el antígeno. En ciertas inmunoglobulinas, como es la IgG, cuando se unen a su antígeno se producen una serie de cambios alostéricos en su extremo constante (Fc), que hacen que se unan a receptores que se encuentran en la membrana de polimorfonucleares y macrófagos. A este fenómeno se le denomina de opsonización. Al producirse esta unión se inicia la fagocitosis de los complejos antígeno-anticuerpo y la subsiguiente destrucción de los mismos. Cuando la unión del extremo Fc se produce a células NK, éstas se

activan y lisan a las células portadoras del antígeno por un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

Las inmunoglobulinas de las clases IgG o IgM, cuando se unen a su antígeno adquieren la propiedad de fijar y activar el complemento.

Las fracciones activas del complemento poseen diferentes acciones importantes en la defensa del organismo, una de las cuales es la de lisan células mediante citotoxicidad. Los linfocitos B, una vez activados, proliferan apareciendo células plasmáticas que liberan al anticuerpo específico, el cual, a su vez, provocará la opsonización del antígeno y la fijación del sistema de complemento.

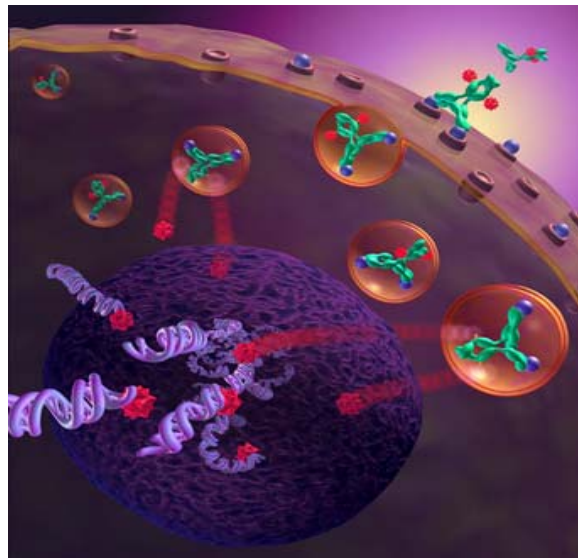


Fig. II.6. Esquema sobre liberación de inmunoglobulinas.

MOLÉCULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las moléculas de histocompatibilidad son glicoproteínas presentes en las membranas de la mayoría de las células nucleadas del organismo, entre las que se encuentran las células inmunocompetentes. Se trata de una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 y que permiten la identificación de las moléculas propias y extrañas (invasoras). En el hombre estas moléculas se conocen como HLA (human leucocyte antigen A), son de dos tipos, clase I y clase II, fueron descubiertas por Jean Dausset y tienen entre otras funciones la de presentar el antígeno a los linfocitos y participar así en el proceso de activación.

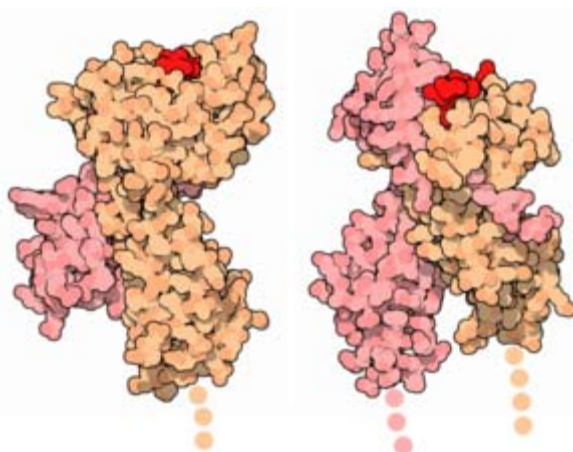


Fig. II.7. Imágenes comparativas de las proteínas de las moléculas MHC-I y MHC-II. (Tomada de D.Goodsell)..

Las moléculas de histocompatibilidad se distribuyen de manera desigual, mientras que las moléculas clásicas de clase I y HLA-E se encuentran presentes en la mayoría de las células nucleadas del organismo, las moléculas clase II sólo se encuentran en macrófagos, monocitos, linfocitos B y linfocitos T y Nk activados. Esta distribución diferencial de las moléculas de histocompatibilidad clase I y II se encuentra directamente relacionada con la diferente función de cada tipo de ellas.

Probablemente la función más importante de las moléculas de histocompatibilidad es presentar los antígenos a TCR. Efectivamente, estas moléculas se encuentran en la membrana de las células presentadoras de antígeno, que como se sabe tienen precisamente la misión de captar, procesar y presentar el antígeno a los linfocitos T. Los linfocitos citolíticos CD8+ reconocen a los antígenos que han sido procesados endógenamente en el citosol de la célula infectada y presentados en superficie por moléculas MHC de clase I mientras que los linfocitos CD4+ interactúan con el antígeno en el contexto de moléculas de clase II. En ambos casos las moléculas de histocompatibilidad deben de ser del mismo individuo. Este fenómeno se conoce como *restricción inmunológica* por el MHC.

Además existen otro tipo de receptores capaces de interactuar con moléculas de histocompatibilidad de clase I. Entre ellos cabe destacar KIR (*por killer like immunoglobuline receptor*) y los receptores tipo lectinas CD94/NKG2 expresados fundamentalmente en células NK y en una subpoblación de linfocitos T. Otros receptores que interactúan con moléculas clase I son los denominados ILTs (*por immunoglobuline like transcripts*) que se expresan en células B y T, células dendríticas y mielomonocíticas y células NK.

MOLÉCULAS ACCESORIAS Y DE ADHESIÓN

Como se ha indicado con anterioridad, los leucocitos no sólo poseen en su superficie los receptores específicos para el reconocimiento del antígeno, sino que también expresan una amplia serie de moléculas que se engloban bajo la denominación de moléculas coestimuladoras, accesorias y de adhesión, que actúan facilitando los contactos intercelulares necesarios para que la activación celular tenga lugar de manera correcta.

La función de estas moléculas no sólo es participar en la adhesión intercelular sino que también colaboran en la transmisión de señales al interior de la célula. Participan en el fenómeno de presentación antigénica, bien reconociendo las moléculas de histocompatibilidad (CD4 y CD8) o bien reconociendo otras estructuras (CD2, CD45, CD28 y CD40).

Moléculas CD4 y CD8

Las moléculas CD4 y CD8 se expresan de forma mutuamente excluyente en los linfocitos T maduros, determinando de esta forma a las dos subpoblaciones de la estirpe, CD4^{*} y CD8^{*}. Ambos receptores van a estabilizar la interacción del TCR con el complejo MHC-péptido, llegando a asociarse físicamente con el complejo TCR/CD3. Además, debido a su

asociación con la tirosin-cinasa p56lck, participa en la regulación de los procesos de activación celular.

Fosfo-tirosín fosfatasa CD45

La molécula CD45 es una glicoproteína de superficie altamente glicosilada y expresada en todas las células de la estirpe leucocitaria. Presenta una región externa variable y una región intracitoplasmática constante en donde se encuentra el dominio fosfatasa.

CITOCINAS:

Son proteínas y glicoproteínas multifuncionales que actúan como factores reguladores intercelulares, tanto locales como sistémicos de otras células. La naturaleza de las células sobre las que ejercen su efecto viene determinado por la presencia de receptores específicos. Las citocinas ejercen sus funciones biológicas a través de receptores específicos expresados en las células diana. En un principio se pensó que cada citocina ejercía un efecto específico en una diana particular. Sin embargo, esto no es así. De hecho, la mayoría de las citocinas exhiben un amplio rango de efectos biológicos en diversos tipos celulares y tejido. Entre sus muchas

funciones, está la de regular el crecimiento, diferenciación y proliferación de los linfocitos T y B.

El término *citocina* fue sugerido para definir proteínas derivadas de otras células distintas de linfocitos (linfocinas) y distintas de fagocitos Mononucleares (52).

Las citocinas pueden ser de diversos tipos entre los que destacan: *Linfocinas, Factores estimuladores de colonias, Factores transformadores de crecimiento, Factores de necrosis tumoral, Interferones, Quimiocinas.*

Linfocinas:

Las linfocinas son pues, citocinas producidas por linfocitos y/o que actúan como inmunomoduladores de gran importancia en la regulación del sistema inmune. Concretamente algunas de estas sustancias tienen como función hacer posible la proliferación y diferenciación de las células del sistema inmune que previamente han sido estimuladas. Actuarían así como una señal complementaria en el proceso de desarrollo de la respuesta inmune.

Aunque todas las células del sistema inmune producen algún tipo de interleucinas, el linfocito Th es la células con mayor grado de participación

en la regulación del sistema inmune a través de las interleucinas que produce.

El término de interleucina, también fue introducido para describir a aquellos factores que facilitaban la comunicación entre leucocitos, habiéndose descrito más de 16 interleucinas (53).

De todas ellas, describiremos las que con mayor frecuencia aparecen en la literatura científica sobre trabajos de Implantología y Cirugía Bucal.

INTERLEUCINA-1 (IL-1):

Descubierta en 1979, ha recibido numerosos términos: pirógeno endógeno, factor activador linfocitario, factor celular mononuclear, mediador endógeno leucocitario y factor activador de células B (54).

Se trata de una proteína ácida que se subdivide en dos gamma y beta que es producida fundamentalmente por monocitos y macrófagos, aunque también se pueden originar por linfocitos, células vasculares, cerebrales y piel.

Los efectos sistémicos de esta proteína se ejercen en el sistema nervioso central, médula ósea, pared de los vasos sanguíneos, así como otros tejidos (55-56).

La IL-1, participa en la elevación de la temperatura corporal y en la fase aguda de la inflamación y el estado de shock, por lo que comparte muchas funciones con el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), demostrándose de esta manera que no solo trabaja en el sistema inmune sino que guarda una estrecha relación con el sistema neuroendocrino y el metabolismo (57-59).

Entre sus efectos locales, destacan la quimiotaxis de células polimorfonucleares, linfocitos y monocitos, adherencia de células blancas de la sangre a células endoteliales, proliferación de fibroblastos y condrocitos y estimulación de linfocitos B y T (55,60-61).

INTERLEUCINA-2 (IL-2):

Es una proteína descrita en 1976, que al igual que las anteriores se la conocía previamente con otros nombres, siendo el más característico el de factor de crecimiento de células T (62).

A diferencia de otras interleucinas, es secretada únicamente por células T, principalmente células CD4+, aunque las células CD8+, timocitos medulares y linfocitos granulares largos pueden secretarla (63).

La IL-2, una vez secretada por las células T activadas con mitógeno o antígeno, interacciona con su receptor, el cual es expresado por los linfocitos T y B, monocitos y células NK ejerciendo diversas acciones sobre estas células: estimula la producción de las propias células T y la producción de linfocinas por parte de dichas células como IL-2, factor estimulador de colonia, interferón gamma y factor quimiotáctico derivado de linfocitos.

Aunque todas las subpoblaciones de linfocitos y timocitos expresan el receptor de IL-2, éste ejerce su actividad principalmente en los linfocitos T citotóxicos. Estimula la producción de las células B, aumenta la actividad de las células NK y la actividad citotóxica de linfocitos y monocitos, incrementando también la síntesis de interferón alfa y beta por las células mononucleadas (57,64-65).

La IL-2 se usa en terapéutica experimental anticancerosa, especialmente para el cáncer de células renales. La acción beneficiosa puede estar relacionada aquí con la activación de muchas células que pueden producir un efecto citotóxico anticanceroso. También se está estudiando su eficacia en el restablecimiento de la función inmune en el SIDA, además parece que puede activar las defensas del huésped contra la

infección. En general, se puede decir que la IL-2 podría ser un agente útil en restaurar la función inmune de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo traumatizados y quemados. (66).

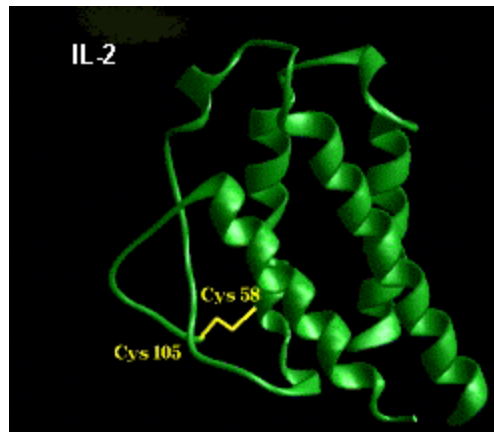


Fig. II.8. Estructura tetrahelicoidal de la interleuquina-2. (Tomado de J. A. Martínez Oyanedel).

INTERLEUCINA-6 (IL-6):

Se trata de una citocina multifuncional producida por varias células y que juega un papel central en los mecanismos de defensa del huésped ya que participa en la respuesta inmune, fase aguda de la respuesta inflamatoria y crecimiento y diferenciación celular (67-70).

Hasta 1987, año en que la Academia de las Ciencias de Nueva York unificó el término de interleucina-6, ésta había sido descrita con diferentes términos que representaban moléculas idénticas: factor estimulador de células B, interferon beta 2, factor inductor de macrófago granulocito, factor

estimulador de hepatocito y factor de diferenciación de células T citotóxicas (71).

La IL-6 es producida por varios tipos de células: células T, células B, monocitos, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células mesangiales, así como algunas células tumorales como el osteosarcoma, carcinoma de vejiga, mixoma, mieloma, astrocitoma y glioblastoma (69,71-78).

Como se ha comentado anteriormente, interviene en la respuesta inflamatoria, siendo probablemente éste, su papel más importante. La IL-6 se puede detectar sistémicamente tras una lesión local manteniéndose elevada de forma constante, por lo que sus niveles se pueden correlacionar con la magnitud de la lesión y el estado fisiológico. Durante la inflamación sus niveles se pueden elevar de 2 a 100 veces dependiendo de la severidad del cuadro (57, 75, 79-82).

Existen niveles aumentados en pacientes con artritis reumatoide, observándose en el fluido sinovial estos incrementos (67, 70, 83).

Otros cuadros en los que se puede encontrar esta interleucina es en los pacientes con sepsis severa producida por microorganismos Gram+ y

Gram -, utilizándose como diagnóstico tras su detección en el fluido cerebroespinal de pacientes con meningitis bacteriana o viral (84).

Los niveles de IL-6 circulante se correlacionan directamente con la muerte tanto en modelos animales como en pacientes con shock endotóxico, habiendo un incremento longitudinal de la mortalidad relacionado con el incremento de IL-6 (71,85).

Esta citocina también sirve para monitorizar rechazos en transplantes renales ya que aumenta en sangre y orina del paciente transplantado durante los episodios de rechazo agudo (86).

Factores estimuladores de colonias:

Son un grupo de citocinas que tiene como función principal regular la diferenciación y proliferación de células hematopoyéticas. Entre ellos destacan el factor estimulador de colonias granulocítico/macrofágicas (GM-CSF) y factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).

El primero, es sintetizado por macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos activados, teniendo como función más importante la estimulación de la hematopoyesis y la amplificación de los mecanismos de defensa tras la activación de células T actuando sobre muchas de las

funciones de los granulocitos maduros, monocitos y algunas células mesenquimales (53,87-88).

El segundo, procede de los macrófagos, monocitos, células endoteliales y fibroblastos. Actúa sobre las células progenitoras de la médula ósea que se van a diferenciar en el linaje macrófago-monocito. Esta citocina también puede aumentar la actividad de lisis tumoral, antimicrobiana y antiviral de los macrófagos y los monocitos (53, 62).

Factor transformador de crecimiento:

En relación con el sistema inmune es muy importante el factor de transformación del crecimiento β (TGF- β), producido por plaquetas, células óseas, macrófagos, linfocitos y fibroblastos sinoviales.

Participa en el control de la diferenciación, proliferación y activación de las células inmunocompetentes. Así, en los procesos inflamatorios actúa como quimiotáctico para las células T, neutrófilos y monocitos pudiendo inducir la producción de citocinas proinflamatorias (57, 65, 89).

Factor de necrosis tumoral:

Descritos inicialmente como una serie de factores que podían producir la regresión de algunos tumores, previo tratamiento con ciclohexamida, como los carcinomas de mama, ovario, colon y melanomas (65).

Existen dos tipos: TNF- α y TNF- β , que son secretados por monocitos y macrófagos activados. La producción de TNF forma parte de la respuesta de invasión por diferentes microorganismos, siendo por tanto un mecanismo muy importante en la defensa frente a la infección. El TNF, al igual que otros factores como IL-2, puede estimular la proliferación de células T y B (55).

Interferones:

Descritos en 1957, fueron originalmente identificadas como agentes producidos por células infectadas por virus y que podían proteger a las células frente a otras infecciones virales. Sin embargo, hoy se sabe que los interferones tienen otras muchas funciones, tales como actuar en los procesos de diferenciación celular, proliferación celular y modulación del sistema inmunológico sobre células T, B y NK (62).

Los interferones pueden ser tipo α , β y γ . Los tres tipos ejercen funciones comunes, destacando, entre otras: *función antiviral* por la que

activan enzimas que inhiben la síntesis de proteínas virales; *inhibición de la proliferación celular*, tanto de las células normales como de las neoplásicas; *aumento de la actividad antimicrobiana y de lisis tumoral de los monocitos y macrófagos*, regulando la síntesis de algunas enzimas proteolíticas de estas células; *activación de las células NK*, produciendo un aumento de la citotoxicidad de las células T y reduciendo la expresión de antígenos virales en la superficie de las células (54,62,66,89).

9.7 Quimiocinas

Desde los clásicos agentes quimiotácticos descritos en los años 80 (C5a, Leucotrieno, Factor activador de plaquetas) el número de los mismos ha incrementado considerablemente, englobándose todos ellos con el nombre de superfamilia de quimiocinas. Las quimiocinas engloban alrededor de 50 proteínas relacionadas entre sí, con un tamaño que ronda desde 68 a 120 aminoácidos (en sus formas maduras) y que pueden ser divididas en 2 grupos principales dependiendo de las cisteínas que presenten. Las más largas son las C-C quimiocinas o β - quimiocinas que engloban casi 20 miembros. El resto pertenece al grupo de las C-X-C quimiocinas o α - quimiocinas las cuales se pueden subdividir dependiendo de que en su estructura posean unos aminoácidos concretos. Hay un tercer grupo de quimiocinas denominadas C quimiocinas que representan actualmente las más pequeñas quimiocinas y que se caracterizan por ser quimiotácticas específicamente para los linfocitos.

Biológicamente las quimiocinas parecen estar claramente especializadas en la regulación de la inflamación aguda y crónica, aunque actualmente hay numerosas evidencias que indican su intervención en el tráfico de linfocitos, coagulación, alergia, anafilaxia, angiogénesis y muy especialmente en algunas enfermedades infecciosas, donde los agentes infecciosos utilizan los receptores específicos de las quimiocinas. Estos agentes infecciosos son el citomegalovirus, el *plasmodium vivax* y el HIV.

INMUNOPATOLOGÍA DE LA MUCOSA PERIIMPLANTARIA.

En este apartado desarrollaremos la revisión bibliográfica basándonos en la experiencia implantológica que sugiere tres situaciones diferentes: mucosa periimplantaria normal cubierta o descubierta, mucositis periimplantaria y osteítis periimplantaria o también denominada periimplantitis.

Aunque hace años se suscitó la controversia entre implantes en una fase o en dos (protocolo convencional), la realidad es que numerosos trabajos en los que la colocación de los implantes ha ido seguida de conexiones con cabezas de cicatrización, han demostrado resultados idénticos a los primeros (90-93).

Los defensores de esta forma de tratamiento encuentran como ventajas, la disminución de fases quirúrgicas, ganancia de mucosa queratinizada y eliminación de riesgos para aquellos en los que pueda haber exposiciones parciales.

En este último punto, en el que autores como Barboza y Caula (94), consideran que una exposición espontánea de los implantes puede convertirse en una complicación importante durante la fase inicial de la cicatrización. Una rápida perforación y la consecuente exposición parcial o total de los tornillos de cicatrización serían focos para la acumulación de placa pudiendo desencadenar cuadros inflamatorios sobre la mucosa periimplantaria y la posible pérdida de anclaje óseo.

Existe la aceptación para clasificar las alteraciones en el recubrimiento de los implantes en:

Clase 0: ninguna perforación.

Clase I: 25% de exposición.

Clase II: 50% de exposición.

Clase III: 75% de exposición.

Clase IV: perforación completa.

A este respecto existen algunos trabajos que tratan de establecer las posibles repercusiones que se derivarían desde exposiciones mínimas hasta completas.

Tal (95) en 1999, clasificó y describió clínicamente la exposición espontánea en un grupo de 148 pacientes con 372 implantes sumergidos, 216 en mandíbula (58%) y 156 en maxilar (42%). En todos los casos las incisiones fueron crestales y el cierre de la herida completo. Los pacientes fueron seguidos semanalmente y examinados, observándose 51 implantes mandibulares y 23 maxilares con exposición. La clase II fue la más frecuente seguida de las clases III, I y IV. El autor concluye advirtiendo que la perforación y exposición parcial del tornillo de cicatrización son un foco para la acumulación de placa que si no son tratados, pueden acabar provocando inflamación, daño para la mucosa periimplantaria y por consiguiente la posible pérdida del implante.

En el mismo año, Toljanic y cols (96), observan en 50 pacientes, a los que se les colocaron un total de 275 implantes, que en 7 de ellos había exposición sobre 14 implantes. Según los autores, los pacientes con uno o más sitios expuestos demostraron una probabilidad de pérdida ósea de 3,9 veces mayor que en aquellos otros implantes que no lo estaban, por lo que deducen que estos resultados podrían servir como marcador potencial de la pérdida ósea prematura.

En un nuevo estudio, Tal y cols (97), analizaron en su estudio 206 implantes colocados en 64 pacientes con el objetivo de establecer una posible interrelación entre la exposición de los implantes y la pérdida ósea

crestal alrededor de los mismos. En sus resultados pudieron observar que la pérdida ósea fue más significativa en aquellos casos agrupados como clases II y III, deduciéndose que es preferible la exposición completa que parcial.

Las exposiciones también han sido correlacionadas con el componente microbiológico y así Barboza, Caula y Carvalho (98), observaron 10 pacientes a los que se les colocó implantes bilateralmente, en la región mandibular; en un cuadrante totalmente cubiertos y en otro expuestos. Se evaluaron los niveles de hueso crestal adyacente a implantes sumergidos y expuestos durante la fase inicial de la cicatrización, así como la microbiota alrededor de los últimos. Todos los implantes expuestos sufrieron pérdida del hueso crestal y se identificaron como microorganismos *Prevotella* sp., *Streptococcus* beta-hemoliticus y *Fusobacterium* sp. Para estos autores se desprende que la exposición del revestimiento mucoso de los implantes crea focos para la acumulación bacteriana de placa lo que facilitaría la pérdida ósea crestal periimplantaria.

Tal y Dayan (99), incrementaron las observaciones sobre este tema y en el año 2000 publicaron los hallazgos histológicos e histomorfométricos en el epitelio y tejido conectivo de la mucosa periimplantaria intacta –no perforada- sobre 10 implantes seleccionados al azar. Los resultados hallados revelaron una hiperplasia inflamatoria fibroepitelial y en un alto porcentaje (70%), material mineralizado en el tejido conectivo correspondiente en su mayor parte a secuestros óseos. Los autores llegaron

a las conclusiones de que diferentes factores pueden ser responsables de las perforaciones espontáneas, muchas de las cuales se asociarían a trauma mecánico o tensión de tejidos blandos. Las virutas de hueso que se producen durante la ostectomía podrían actuar como un factor predisponente.

Una nueva aportación de Tal y Dayan (100), continuación del trabajo anterior, fue el análisis de 34 biopsias correspondientes a mucosas perforadas de clases I y II que fueron evaluadas desde la periferia hasta el centro de la perforación. Concluyeron que las perforaciones espontáneas son la secuela de un fracaso o irritación traumática de los laterales del colgajo producido durante la cicatrización primaria. La mayoría de las clases I presentaban histológicamente una invaginación epitelial con hiperqueratosis y acantosis y la formación de una estructura como un quiste. En las exposiciones correspondientes a clases II, se observó el mismo patrón epitelial; sin embargo, hubo una necrosis de la base del quiste debido al reemplazamiento por contacto directo entre el tornillo de cierre y la cavidad oral.

Ya se comentó en el apartado de Hipótesis de trabajo, la similitud entre los tejidos blandos que rodean al implante y la de los tejidos periodontales, quedando demostrada dicha relación, entre otras, en el epitelio del surco periimplantario donde se produce de igual manera que en

el surco periodontal fluido crevicular que contiene proteínas del complemento, enzimas e inmunoglobulinas (101).

Estos hallazgos justifican los diferentes estudios que se vienen realizando sobre las enfermedades periodontales y las alteraciones periimplantarias. Así, en la literatura científica se pueden observar estudios histológicos de mucosa periimplantaria que ponen de manifiesto la presencia de células inflamatorias en la porción conectiva adyacente al epitelio de unión.

Desde el punto de vista de la patogenia, infecciones periimplantarias, periimplantitis, serían consecuencia del acumulo en los tejidos periimplantarios de bacterias de la cavidad oral que desencadenarían una reacción inflamatoria provocando daño tisular mediante la estimulación de la inmunidad humoral y celular, con activación de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos T y células plasmáticas que mediante la reacción proinflamatoria estimularían procesos de destrucción de los tejidos periimplantarios.

Mombelli y cols (102) en 1995 estudiaron los hallazgos microbiológicos sobre la mucosa periimplantaria en pacientes con historia de enfermedad periodontal, encontrando una presencia habitual de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *fusobacterium* y espiroquetas destacando la mínima presencia de *A. actinomycetemcomitans*.

Seymour y cols (103) realizaron biopsias en trece pacientes constatando la presencia de infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos T que alcanzaron porcentajes entre el 50 y 60%, el análisis inmunohistoquímico, encontraron una proporción 1.6:1 en implantes sin inflamación mucosa, frente a un 2:1 en aquellos otros con inflamación periimplantaria. Estos datos confirman el estado de equilibrio que en condiciones normales debe existir y que en caso de infección, se produce una respuesta inicial de los linfocitos T Helper.

Sanz y cols (104), estudiaron biopsias de tejido periimplantario en pacientes con periimplantitis, observando que en el 65% de los casos existía una ocupación del tejido conectivo por un intenso infiltrado inflamatorio.

Adonogianaki y cols (105), en la misma línea que los anteriores, habían demostrado en 1995 que los niveles de IgG frente a *P. gingivalis* son superiores y sugerentes de estados inflamatorios de la mucosa oral.

Espósito y cols (106), en 1997 compararon las características de los tejidos blandos periimplantarios entre ocho casos de fracasos frente a seis especímenes mucosos clínicamente sanos y cuatro biopsias de mucosa hiperplásica en implantes estables. La inmunohistoquímica mostró que los tejidos blandos que rodeaban a los implantes fracasados contenían un gran número de macrófagos (CD68), células HLA-DR positivos, linfocitos y células

plásmaticas, no detectándose la presencia de polimorfonucleares. Las biopsias de mucosa sana presentaron células marcadas en baja cantidad, mientras que las muestras hiperplásicas tuvieron una respuesta inflamatoria e inmunológica con numerosas células positivas y presencia de PMN. Para estos autores, la conclusión de su estudio demuestra que los implantes fracasados se caracterizan por una respuesta inflamatoria crónica de los tejidos circundantes con macrófagos, mientras que los tejidos hiperplásicos alrededor de los implantes se distinguen por un proceso inflamatorio agudo.

En 1997, Talarico y cols (107) estudiaron la caracterización fenotípica de células mononucleares en 8 pacientes con periodontitis y 6 con periimplantitis. Sus hallazgos pusieron de manifiesto resultados similares en ambas poblaciones objeto de estudio, quedando reflejado un incremento sustancial de linfocitos T+CD4 y linfocitos B.

Lijenberj y cols (108), también realizaron biopsias de mucosa periimplantaria encontrando, de forma similar, una mayor presencia de linfocitos T no solo a nivel de la mucosa periimplantaria sino también a nivel de la unión dentogingival.

El análisis que puede obtenerse de ambos estudios refleja una mayor participación de los linfocitos T en comparación con los B lo que evidencia una respuesta inmunitaria dirigida predominantemente a los antígenos bacterianos.

En 1998, Piattelli y cols (109), analizaron, durante un periodo de ocho años, 230 implantes retirados por movilidad, fracturas y periimplantitis, observando en estos últimos -54 casos-, que las características histológicas más relevantes consistían en la presencia de secuestros óseos, algunas bacterias y un infiltrado inflamatorio, compuesto por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.

Kronström y cols (110) en 2001 realizaron un estudio sobre 40 pacientes tratados con implantes Branemark que habían fracasado. Determinaron la presencia de Ig G y Anticuerpos para *Bacteroides forsythus* y *Staphylococcus aureus* observando una respuesta estadísticamente significativa, lo que les hizo concluir que en los fracasos de los implantes, la respuesta inmunológica juega un papel relevante.

Sakai y cols (111) en 2001 valoraron los niveles de Ac IgG específicos de *Porphyromonas gingivalis* como indicador de riesgo en la pérdida ósea periodontal. Los resultados entre pacientes sanos y afectados de enfermedad periodontal, demostraron significación estadística, sugeriendo al papel de los niveles de IgG-2 como indicador de destrucción periodontal permanente.

Gualini y Berglundh (112) en 2003, realizan un estudio sobre las características inmunohistoquímicas de las lesiones inflamatorias

periimplantarias. Las observaciones llevadas a cabo en dos grupos de estudio, uno con mucositis periimplantaria - 10 casos - y otro con periimplantitis -6 casos-, ponen de manifiesto, para estos autores, que las lesiones en forma de periimplantitis contienen significativamente más células B (CD19+) y células positivas para la elastasa (determinación de polimorfonucleares) que en los casos de mucositis, lo que les llega a sugerir como conclusión propiedades totalmente distintas entre ambos procesos.

En 2005 Jansson y cols (113) sobre una muestra de 766 pacientes tratados con implantes, observaron que al menos 81 habían tenido algún fracaso. De éstos, seleccionaron a 22 que fueron estudiados mediante los valores de IL-1 y la presencia de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y *P. nigrescens*. Las conclusiones fueron que el porcentaje de fracasos en implantes es similar entre pacientes con enfermedad periodontal mantenida y sujetos sanos. Sin embargo, existe un sinergismo entre los pacientes fumadores y la positividad del genotipo IL-1.

Nowzari y cols (114) en 2008, analizaron los niveles de algunas citoquimias entre dientes e implantes en individuos sanos. Sobre una muestra de 11 pacientes con edad media de 56 años cuantificaron los niveles de IL-8, IL-1 beta, IL-6, IL-10 y Factor de Necrosis Tumoral. Las conclusiones de este estudio fueron que la IL-1 beta y el TNF son excelentes marcadores proinflamatorios demostrando que en zonas donde existe presencia de periodontopatógenos, éstas citoquinas aumentan.

IV.- MATERIALES Y METODOLOGÍA.

IV.1. MATERIALES:

El desarrollo de esta investigación se realizó en los Departamentos de Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia, Medicina y Cirugía Bucofacial (Unidad de Cirugía Bucal y Maxilofacial), y en el Servicio de Inmunología (Dr. A. Botello) del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

IV.1.1.- Material implantológico:

Se seleccionaron sesenta y dos implantes de superficie Avantblast® (Defcon TSA^R; Impladent S.L., Sentmenat, Barcelona, España) colocados en maxilar y cuyas características generales corresponden a un diseño macrogeométrico de implantes cilíndricos, autorroscantes y un sistema multiconexión con hexágono externo, hexágono interno, cono exterior y cono interior.



Fig. IV.1.1.1. Diseño macrogeométrico del implante DEFCON TSA®.

Su superficie está sometida a un tratamiento en tres fases:

- La primera de naturaleza mecánica mediante un técnica de impacto de partícula contra la superficie.
- Una segunda fase de tratamiento químico mediante la inmersión en un medio ácido combinado de ácidos sulfhídrico y fluorhídrico.
- Una tercera fase térmica para estabilizar y homogeneizar la capa de óxido de titanio de la superficie.

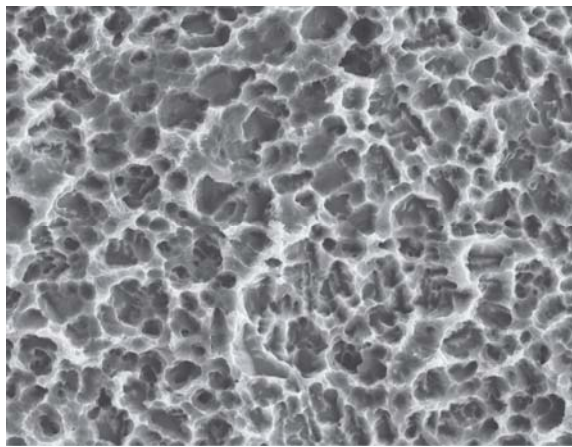


Fig.IV.1.1.2. Visión al microscopio electrónico de la superficie Avamblast®.

IV.1.2.- Material para la recogida de muestras:

Se utilizó material quirúrgico para la toma de muestras consistente en:

- Jeringa para anestesia tipo carpule.
- Anestésico con lidocaína al 2% y adrenalina 1:100.000.

-
- Mango de bisturí tipo Bard-Parker.
 - Hojas de bisturí del nº 15.
 - Pinzas de disección tipo Adson.
 - Envases estériles para recogida de muestras.
 - Suero fisiológico.



Fig. IV.1.2.1. Envases con suero fisiológico para muestras de mucosa periimplantaria.

IV.1.3.- Material de Laboratorio:

Citometría de flujo (CF):

El análisis por citometría de flujo se llevó a cabo en un aparato estándar FACScan (Becton Dickinson). Este instrumento está equipado con un láser de argón de 15mW que emite a una longitud de onda de 488 nm y posee tres tubos fotomultiplicadores detectores de fluorescencia.

IV.2. METODOLOGÍA:

La metodología seguida para este trabajo de investigación se basó en cinco puntos:

IV.2.1.- Criterios de selección:

Se incluyeron en el estudio sesenta y dos implantes, que habían sido colocados en el maxilar, región premolar, correspondientes a 31 pacientes sanos, no fumadores. Transcurridos tres meses de período de reposo, se realizaron estudios radiográficos consistentes en proyecciones panorámica y periapicales. La información aportada por las mismas fue de ausencia de fracaso implantológico.

Clínicamente, se establecieron dos grupos: 31 implantes sumergidos, lado derecho (recubrimiento mucoso total) frente a los otros 31 que quedaron expuestos con cabezas de cicatrización, lado izquierdo.

Todos los pacientes, fueron comunicados sobre los objetivos del estudio, solicitándoles el consentimiento informado, tanto en forma oral como escrita.

IV.2.2.- Toma de muestras:

Se procedió a la realización de anestesia infiltrativa en fondo de vestíbulo superior, complementándola con la infiltración en la región palatina.

En aquellos casos donde existía recubrimiento mucoso total, se tomaron las muestras de forma circular a la cabeza de los implantes, mientras que en aquellas situaciones en las que los implantes se encontraban con las cabezas de cicatrización, se realizó una incisión semicircular a nivel vestibular.



Fig. IV.2.2.1. Incisión semicircular sobre implante no sumergido.

IV.2.3.- Desplazamiento del material:

Una vez recogidas las muestras, se depositaron en envases estériles con suero fisiológico y se remitieron, en un intervalo no superior a las dos horas, al Servicio de Inmunología del Hospital Ramón y Cajal.

IV.2.4.- Procesamiento de las muestras:

IV.2.4.1.- Disgregación de la muestra:

Previo a su estudio por citometría de flujo fue necesario individualizar las células disgregando el tejido. Se utilizó una modificación del método descrito Farstad et al (1) para el aislamiento de células de la lámina propia intestinal. Básicamente el método fue el siguiente:

Las biopsias se incubaron durante 60 minutos y bajo agitación constante en un volumen de 5 ml de medio RPMI suplementado con un 10 % de suero de ternera fetal con collagenasa a 1 mg/ml y DNAasa 40 µg/ml. La inclusión de la collagenasa tiene como finalidad favorecer la disgregación de la muestra, dejando en suspensión las células contenidas en él.

Las células así liberadas fueron centrifugadas y lavadas dos veces en PBS (solución buffer), quedando de esta forma listas para su posterior procesamiento.

IV.2.4.2. Marcajes celulares:

Se utilizó un marcaje tricolor con las apropiadas combinaciones de Anticuerpos monoclonales. En resumen: las células se incubaron en presencia de los Ac Mo durante cuarenta y cinco minutos a 4° siendo posteriormente lavadas dos veces con suero salino isotónico antes de ser adquiridas en el citómetro de flujo (Tabla IV. 1).

ESPECIFICIDAD	Ac Mo	ISOTIPO	FUENTE
CD3-FITC	UCHT1	IgG1	COULTER
CD4-FITC	T4	IgG1	COULTER
CD8-PE	T8	IgG1	COULTER
CD19-PE	B4	IgG1	COULTER
CD25-PE	2A3	IgG1	BECTON DICKINSON
CD45-PerCP	2D1	IgG1	BECTON DICKINSON
CD56-PE	NKH1	IgG1	COULTER
TcR $\gamma\delta$-FITC	11F2	IgG1	BECTON DICKINSON

Tabla IV.1: Relación de los anticuerpos monoclonales usados en este estudio.

IV.2.4.3. Citometría de flujo (CF):

Los datos referidos al tamaño y la complejidad celular se recogen en modo lineal, mientras que las señales de fluorescencia se adquieren en modo logarítmico. La recogida de los datos multiparamétricos se lleva a cabo usando los adecuados umbrales para excluir eritrocitos y detritus celulares.

Por último, los datos se analizan usando como software el programa Lisis II (Becton Dickinson). El análisis se realiza sobre la población celular seleccionada en base a su marcaje con anti-CD45 y a su reducido tamaño celular.

En todos los casos se utiliza un control negativo del mismo isotipo para establecer el límite de la fluorescencia inespecífica (<2%).

IV.2.4.4. Elección de los marcajes:

En todas las muestras analizadas se utilizó la siguiente combinación de Ac. Monoclonales.

- **CD4-FITC / CD8-PE / CD45-PerCP**
- **CD19-FITC / CD56-PE / CD45-PerCP**

➤ **TcR $\gamma\delta$ -FITC / CD25-PE / CD45-PerCP**

La elección de estos marcadores de membrana se realizó por los siguientes motivos.

CD4: identifica a los linfocitos T cooperadores existentes en la muestra

CD8: equivalente a linfocito T citotóxico

CD19: Marcador de linfocitos B

CD56: Característico de células Natural Killer

TcR $\gamma\delta$: Identifica a los llamados linfocitos T Gamma-Delta.

CD25: receptor de la interleuquina 2, considerado como uno de los más característicos marcadores de activación linfocitaria.

CD45: marcador común a todas las células de estirpe hematopoyética, se utilizó para seleccionar los linfocitos y analizarlos selectivamente como se explica en el punto 3.

IV.2.5.-Tratamiento estadístico:

Una vez recogidos los resultados se remitieron al Centro de Cálculo de la UCM para ser procesados estadísticamente.

En una primera fase se realizó un estudio descriptivo de frecuencias, observando los valores de media, mediana, desviación típica y rangos.

Posteriormente, se estableció un análisis de correlaciones mediante el Test de correlación de Pearson que permite contrastar si hay relación lineal entre dos variables. En aquellos casos en que se obtuvo correlaciones positivas entre dos variables, significaron que los valores alto de una de ellas se correspondían con valores altos de la otra; mientras que las correlaciones negativas indicaron una relación inversa.

Por último, se procedió a realizar el estudio mediante estadísticas por grupo entre implantes sumergidos y no sumergidos, procediéndose a valorar la t de Student y el test no paramétrico de Wilcoxon y Prueba de Mann-Whitney.

V.- RESULTADOS.

V.1.- ANÁLISIS DE FRECUENCIAS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS:

V.1.1- LINFOCITOS TCD4+:

En el recuento de los linfocitos TCD4+, la totalidad de las muestras fueron válidas, obteniéndose cifras que variaron dentro del intervalo de 26,50 y 58,47 representando el mayor porcentaje de las subpoblaciones linfocitarias. (Figura y Tabla V.1.1.).

Estadísticamente, el valor medio se situó en 39,74 con una mediana de 38,33 y una desviación típica de 8,244.

TCD4+	VÁLIDOS	MEDIA	MEDIANA	DESV.TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO
	62	39,74	38,33	8,244	26,50	58,47

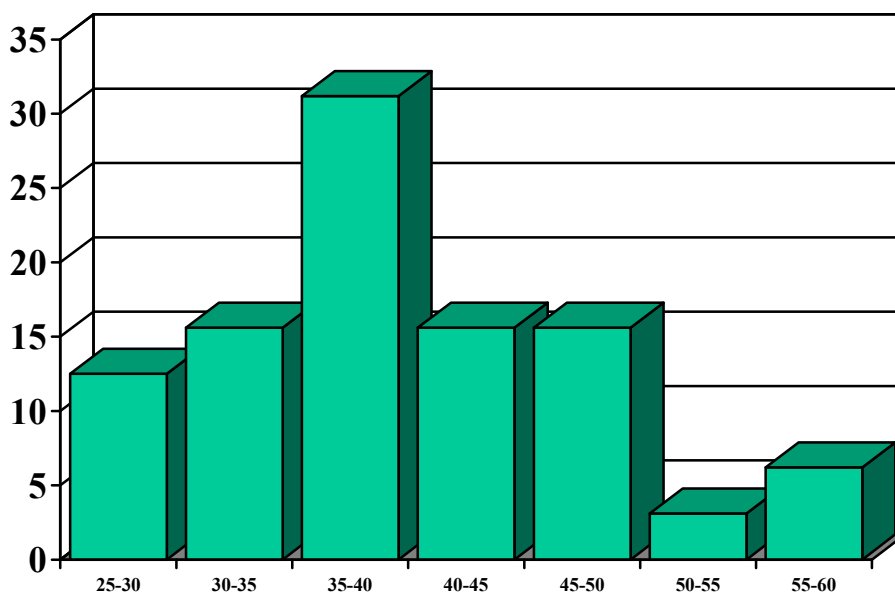


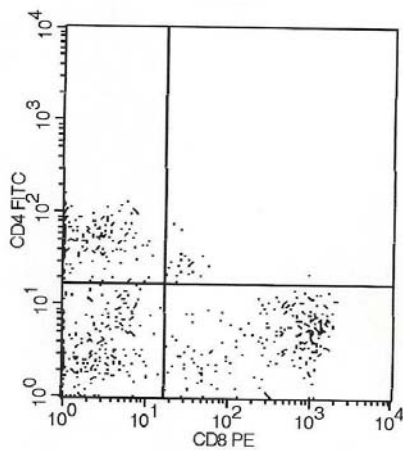
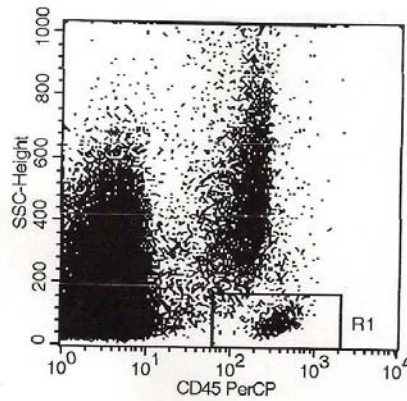
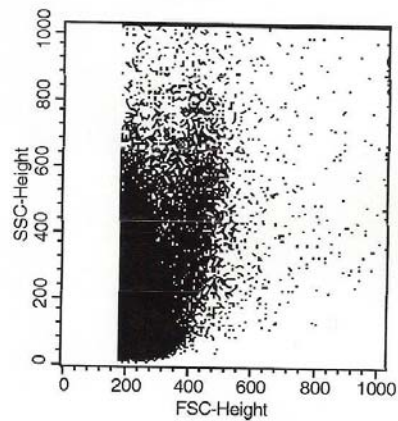
Fig. V. 1.1. Distribución de porcentajes de linfocitos TCD4+, agrupados en intervalos de 5 en 5.

MUESTRA	T CD4+	MUESTRA	T CD4+
1	26,50	17	34,82
2	27,14	18	34,97
3	27,60	19	35,90
4	28,10	20	36,10
5	28,17	21	36,21
6	28,20	22	36,30
7	28,50	23	36,51
8	29,25	24	37,18
9	30,55	25	37,23
10	31,30	26	37,31
11	31,32	27	37,40
12	31,70	28	38,10
13	32,46	29	38,11
14	32,56	30	38,25
15	33,88	31	38,30
16	33,91	32	38,32

Tabla V.1.1.: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos TCD4.

MUESTRA	T CD4+	MUESTRA	T CD4+
33	38,55	48	45,21
34	38,89	49	46,05
35	39,20	50	47,35
36	39,62	51	48,10
37	39,65	52	48,30
38	40,90	53	48,31
39	40,98	54	48,42
40	41,20	55	48,90
41	41,71	56	49,47
42	41,72	57	52,10
43	42,80	58	52,96
44	43,75	59	55,21
45	44,33	60	56,68
46	45,10	61	57,10
47	45,17	62	58,47

Tabla V.1.1: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos TCD4



Region Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 3
 Panel:
 Gate: No Gate
 Total Events: 103526

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	Y Mean
R1	708	0.68	0.68	348.42	85.52

Quadrant Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 3
 Panel:
 Gate: G1
 Total Events: 103526
 Y Parameter: FL1-H CD4 FITC (Log)

Quad	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean
UL	188	26.55	0.18	2.61	1.98	57.70	52.52
UR	24	3.39	0.02	68.55	32.87	29.14	27.15
LL	245	34.60	0.24	3.24	2.49	4.43	3.42
LR	251	35.45	0.24	720.55	426.44	5.27	4.38

V.1.2.- LINFOCITOS TCD8+:

En cuanto a los linfocitos TCD8+, también obtuvimos valores en la totalidad de las muestras, obteniéndose cifras que variaron dentro de un intervalo de 3,79 a 52,33. Estas cifras situaron proporcionalmente a TCD8+ en segundo lugar.(Figura y Tabla V.1.2). Estadísticamente, la media alcanzó el valor de 32,42 con una mediana de 34,56 y una desviación típica de 13,103.

TCD8+	VÁLIDOS	MEDIA	MEDIANA	DESV.TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO
	62	32,42	34,56	13,103	3,79	52,33

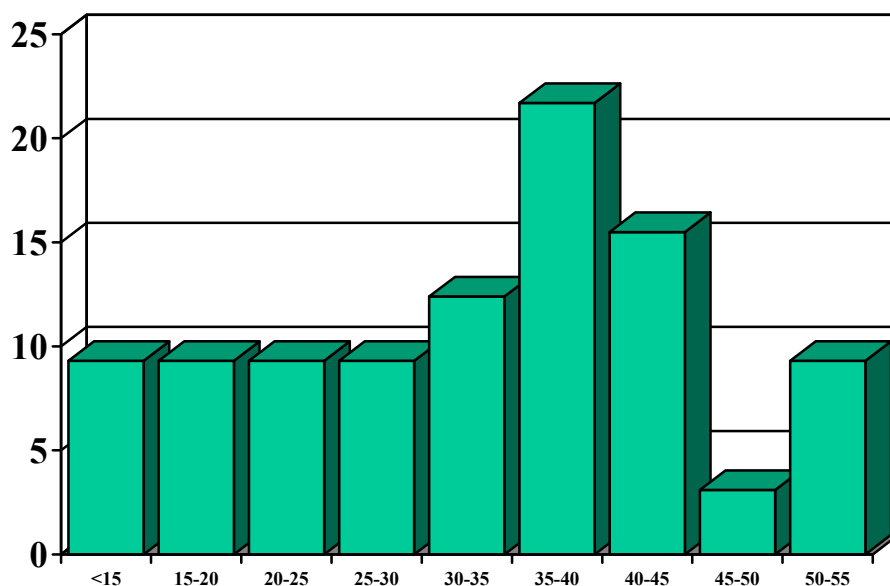


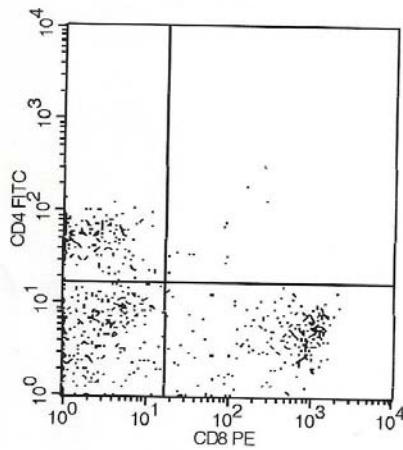
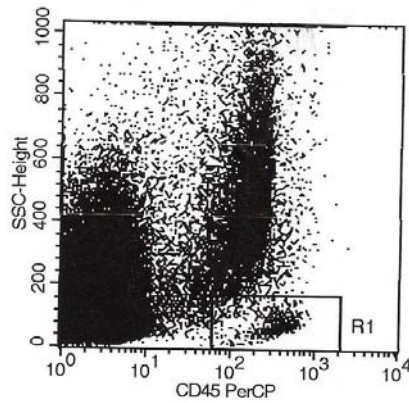
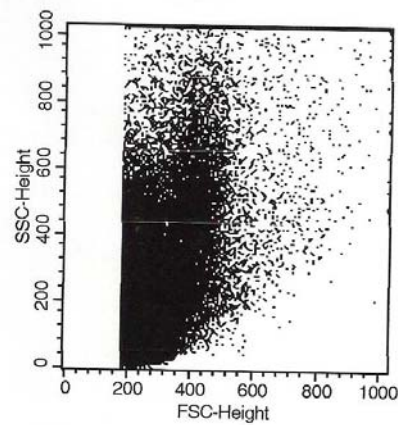
Fig. V.1.2. Distribución de porcentajes de linfocitos TCD8+, agrupados en intervalos de 5 en 5.

MUESTRA	T CD8+	MUESTRA	T CD8+
1	3,79	17	25,30
2	6,57	18	25,61
3	7,19	19	26,87
4	7,32	20	28,14
5	8,46	21	28,41
6	14,25	22	29,79
7	15,00	23	30,53
8	18,24	24	30,61
9	18,92	25	30,74
10	19,18	26	31,24
11	19,70	27	32,16
12	20,50	28	32,40
13	20,56	29	33,10
14	22,71	30	33,37
15	23,08	31	33,66
16	24,10	32	34,35

Tabla V.1.2.: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos TCD8+.

MUESTRA	T CD8+	MUESTRA	T CD8+
33	35,45	48	43,41
34	36,40	49	44,44
35	37,60	50	44,50
36	37,72	51	44,90
37	38,24	52	44,94
38	38,57	53	45,18
39	39,12	54	45,63
40	39,18	55	46,43
41	39,20	56	47,10
42	39,52	57	49,54
43	39,61	58	50,21
44	40,18	59	50,93
45	40,20	60	51,16
46	40,90	61	51,80
47	42,61	62	52,33

Tabla V.1.2: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos TCD8+.



Region Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 2
 Panel:
 Gate: No Gate
 Total Events: 121319

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	Y Mean
R1	806	0.66	0.66	311.18	90.21

Quadrant Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 2
 Panel:
 Gate: G1
 Total Events: 121319
 Y Parameter: FL1-H CD4 FITC (Log)

Quad	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean
UL	230	28.54	0.19	2.77	2.10	53.63	49.44
UR	12	1.49	0.01	99.76	67.22	82.79	56.40
LL	303	37.59	0.25	3.78	2.83	6.03	4.70
LR	261	32.38	0.22	734.11	473.59	5.03	4.27

V.1.3.- LINFOCITOS NK:

Los linfocitos NK, en la misma línea de los comentarios anteriores ha situado numéricamente a esta subpoblación en tercer lugar. El intervalo de valores se situó entre 3,51 y 35,37 (Figura y Tabla V.1.3). El valor medio de estos linfocitos fue de 14,52 con una mediana de 12,95 y una desviación típica de 7,882.

NK	VÁLIDOS	MEDIA	MEDIANA	DESV.TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO
	62	14,52	12,95	7,882	2,84	35,37

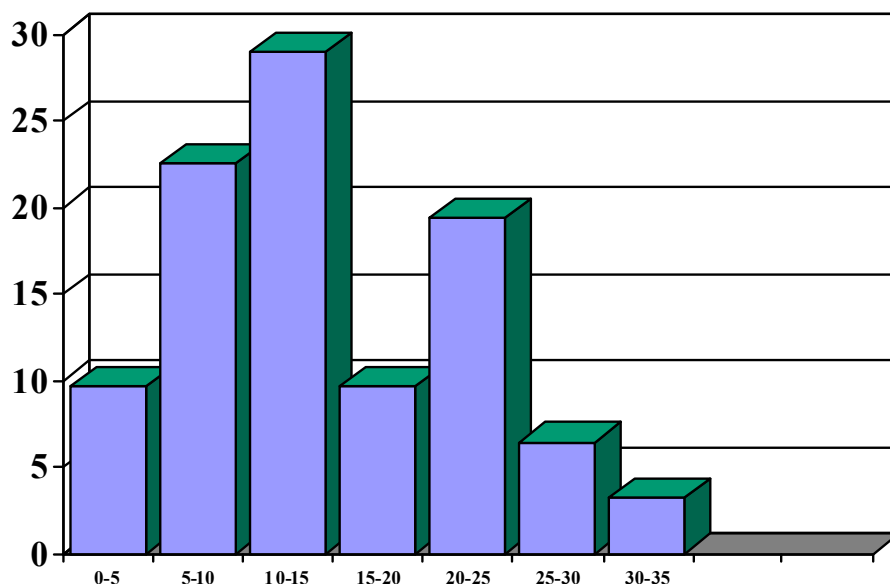


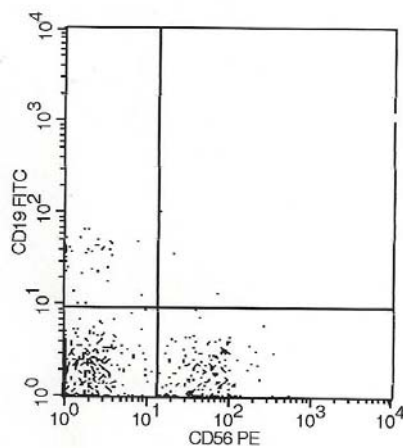
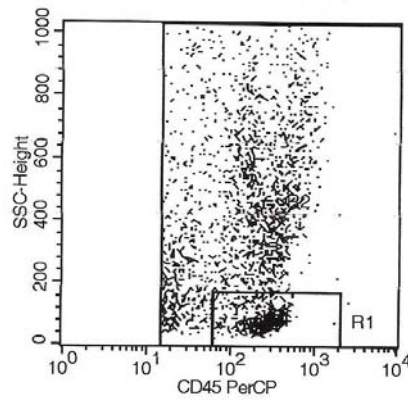
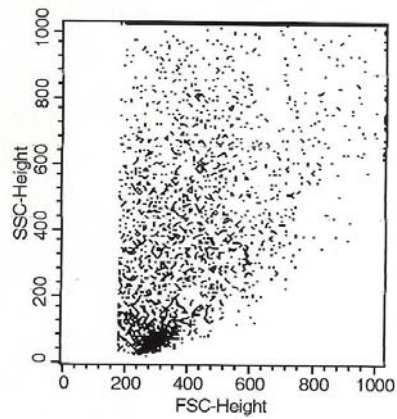
Fig. V.1.3. Distribución de porcentajes de Linfocitos NK, agrupados en intervalos de 5 en 5.

MUESTRA	N K (CD56+)	MUESTRA	N K (CD56+)
1	2,84	17	8,50
2	3,21	18	8,74
3	3,51	19	8,82
4	4,62	20	9,26
5	4,68	21	9,52
6	4,94	22	9,93
7	5,49	23	10,42
8	5,63	24	11,14
9	5,70	25	11,18
10	5,70	26	11,30
11	5,80	27	11,55
12	5,86	28	11,93
13	6,19	29	12,25
14	6,61	30	12,60
15	7,20	31	12,69
16	8,34	32	12,70

Tabla V.1.3: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos Natural Killer.

MUESTRA	N K (CD56+)	MUESTRA	N K (CD56+)
33	12,95	48	20,37
34	14,02	49	20,41
35	14,70	50	20,51
36	14,75	51	20,51
37	14,80	52	20,63
38	15,05	53	21,80
39	15,43	54	22,14
40	17,12	55	22,17
41	17,81	56	23,56
42	18,56	57	24,33
43	19,02	58	24,41
44	19,11	59	25,62
45	19,20	60	26,15
46	19,41	61	29,24
47	20,21	62	35,37

Tabla V.1.3: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos Natural Killer.



Region Statistics

Log Data Units: Linear Values

Patient ID: 3

Panel:

Gate: No Gate

Total Events: 4087

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	Y Mean
R1	667	16.32	16.32	261.87	80.64
R2	4087	100.00	100.00	220.83	583.54

Quadrant Statistics

Log Data Units: Linear Values

Patient ID: 3

Panel:

Gate: G1

Total Events: 4087

Y Parameter: FL1-H CD19 FITC (Log)

Quad	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean
UL	38	5.70	0.93	2.22	1.85	35.77	32.60
UR	3	0.45	0.07	36.45	27.96	49.80	36.30
LL	431	64.62	10.55	2.06	1.71	2.11	1.84
LR	195	29.24	4.77	70.47	55.55	1.93	1.69

V.1.4.- LINFOCITOS B (CD19+):

En la realización del recuento de linfocitos B (CD19+), ha supuesto ocupar el cuarto lugar en proporción. El intervalo de valores estuvo entre 1 y 33,53 (Figura y Tabla V.1.4). El valor medio de estos linfocitos se situó en torno a 9 con una mediana de 6,62 y una desviación típica de 8,765.

BCD19	VÁLIDOS	MEDIA	MEDIANA	DESV.TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO
	62	9,00	6,62	8,765	1,00	33,53

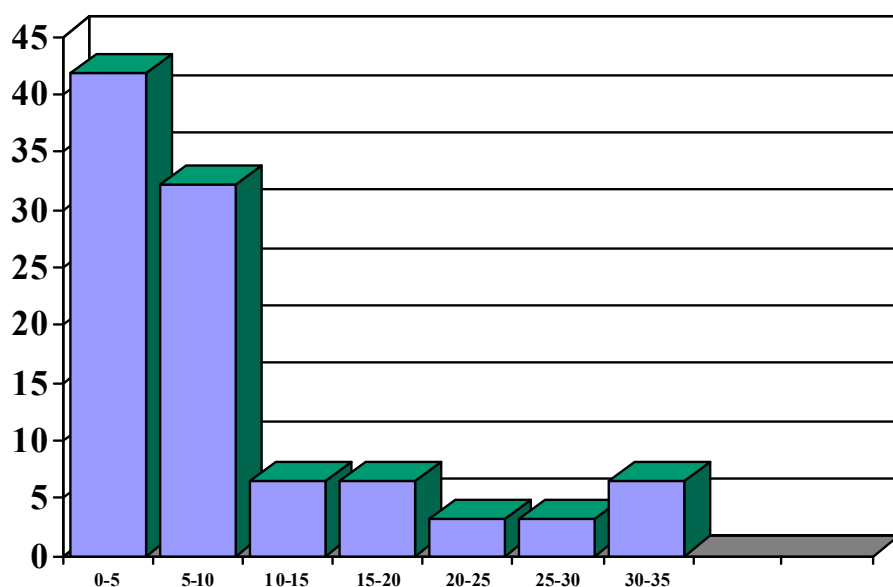


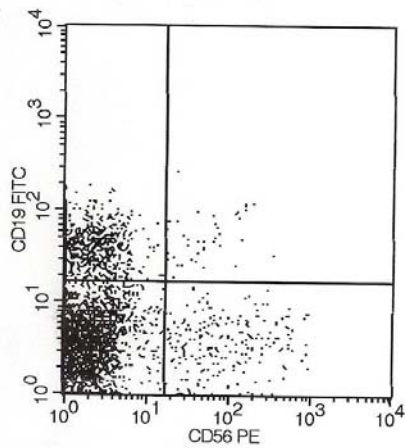
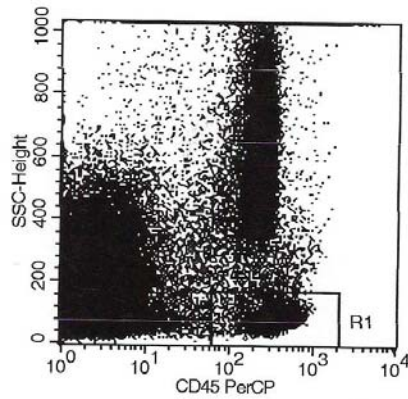
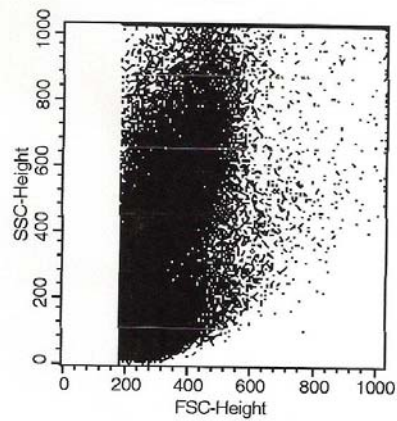
Fig. V.1.4. Distribución de porcentajes de linfocitos BCD19+, agrupados en intervalos de 5 en 5.

MUESTRA	B (CD19+)	MUESTRA	B (CD19+)
1	1,00	17	3,60
2	1,60	18	3,66
3	1,74	19	4,00
4	1,75	20	4,17
5	1,81	21	4,18
6	1,83	22	4,47
7	2,26	23	4,61
8	2,28	24	5,02
9	2,30	25	5,23
10	2,40	26	5,54
11	2,44	27	5,70
12	2,52	28	5,80
13	2,70	29	6,41
14	2,91	30	6,41
15	2,96	31	6,62
16	3,35	32	7,10

Tabla V.1.4: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos BCD19+.

MUESTRA	B (CD19+)	MUESTRA	B (CD19+)
33	7,24	48	13,31
34	7,46	49	14,28
35	7,51	50	16,99
36	7,59	51	17,76
37	7,63	52	18,30
38	7,64	53	18,36
39	7,69	54	18,64
40	7,75	55	20,60
41	8,10	56	24,17
42	8,14	57	26,23
43	8,71	58	28,42
44	9,40	59	30,40
45	9,42	60	31,17
46	9,51	61	32,14
47	12,80	62	33,53

Tabla V.1.4: Recuento individual sobre las muestras de linfocitos BCD19+.



Region Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 1
 Panel:
 Gate: No Gate
 Total Events: 153281

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	Y Mean
R1	4015	2.62	2.62	350.83	85.93

Quadrant Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 1
 Panel:
 Gate: G1
 Total Events: 153281
 Y Parameter: FL1-H CD19 FITC (Log)

Quad	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean
UL	829	20.65	0.54	2.34	1.87	45.08	40.14
UR	43	1.07	0.03	75.33	54.75	60.18	49.81
LL	2917	72.65	1.90	2.14	1.72	4.21	3.34
LR	226	5.63	0.15	160.73	89.88	4.28	3.53

V.1.5.- LINFOCITOS GAMMADELTA:

Los linfocitos gammadelta se cuantificaron en la totalidad de la muestra, situándose el intervalo de valores entre 0,96 y 15,40 (Figura y Tabla V.1.5). El valor medio de estos linfocitos fue de 4,81 con una mediana de 3,81 y una desviación típica de 3,481.

GAMMA	VÁLIDOS	MEDIA	MEDIANA	DESV.TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO
	62	4,81	3,81	3,481	0,96	15,40

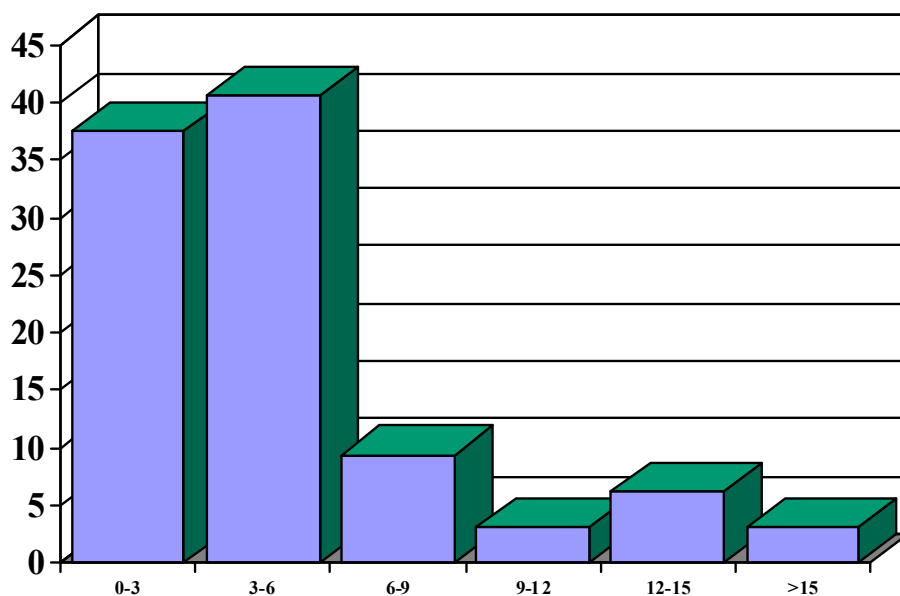


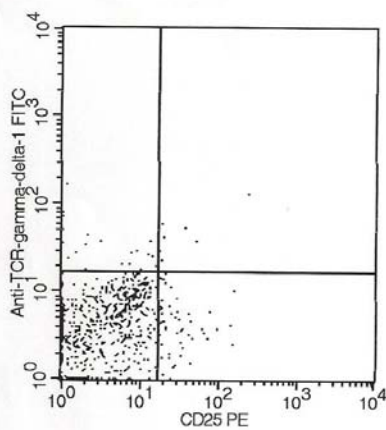
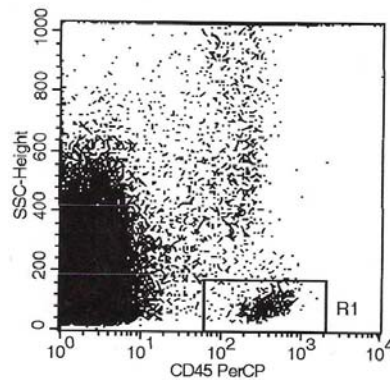
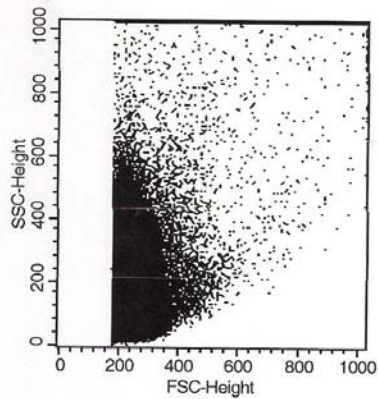
Fig. V.1.5. Distribución de porcentajes de Linfocitos gammadelta agrupados en intervalos de 3 en 3.

MUESTRA	GAMMA	MUESTRA	GAMMA
1	0,96	17	2,92
2	1,57	18	2,93
3	1,81	19	3,10
4	1,92	20	3,20
5	1,97	21	3,20
6	2,06	22	3,35
7	2,27	23	3,36
8	2,28	24	3,38
9	2,34	25	3,43
10	2,40	26	3,54
11	2,47	27	3,64
12	2,62	28	3,65
13	2,64	29	3,73
14	2,69	30	3,88
15	2,73	31	4,02
16	2,80	32	4,16

Tabla V.1.5: Recuento individual de las muestras sobre linfocitos gammadelta.

MUESTRA	GAMMA	MUESTRA	GAMMA
33	4,20	48	5,71
34	4,21	49	6,10
35	4,36	50	6,60
36	4,41	51	7,40
37	4,77	52	7,56
38	4,80	53	7,83
39	4,82	54	8,20
40	4,86	55	8,24
41	4,90	56	8,30
42	4,91	57	9,59
43	5,02	58	11,64
44	5,11	59	12,10
45	5,12	60	12,14
46	5,16	61	13,13
47	5,23	62	15,40

Tabla V.1.5: Recuento individual de las muestras sobre linfocitos gammadelta.



Region Statistics

Log Data Units: Linear Values
Patient ID: 5
Panel:
Gate: No Gate
Total Events: 157454

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	Y Mean
R1	663	0.42	0.42	401.32	82.52

Quadrant Statistics

Log Data Units: Linear Values
Patient ID: 5
Panel:
Gate: G1
Total Events: 157454
Y Parameter: FL1-H Anti-TCR-gamma-del

Quad	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean
UL	21	3.17	0.01	5.56	3.45	39.90	32.50
UR	7	1.06	0.00	57.26	34.20	53.22	45.73
LL	582	87.78	0.37	4.69	3.36	5.33	4.17
LR	53	7.99	0.03	37.26	30.03	5.10	4.07

V.1.6.- CD25:

El receptor para la interleuquina 2 (IL-2) o CD25 es un marcador de activación que aparece cuando la célula queda estimulada por un antígeno. El recuento fue válido para los 62 casos, obteniéndose un intervalo entre 1,41 y 23,81 (Figura y Tabla V.1.6). El valor medio fue de 8,87, con una mediana de 8,32 y desviación típica de 4,562.

CD25	VÁLIDOS	MEDIA	MEDIANA	DESV.TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO
	62	8,87	8,32	4,562	1,41	23,81

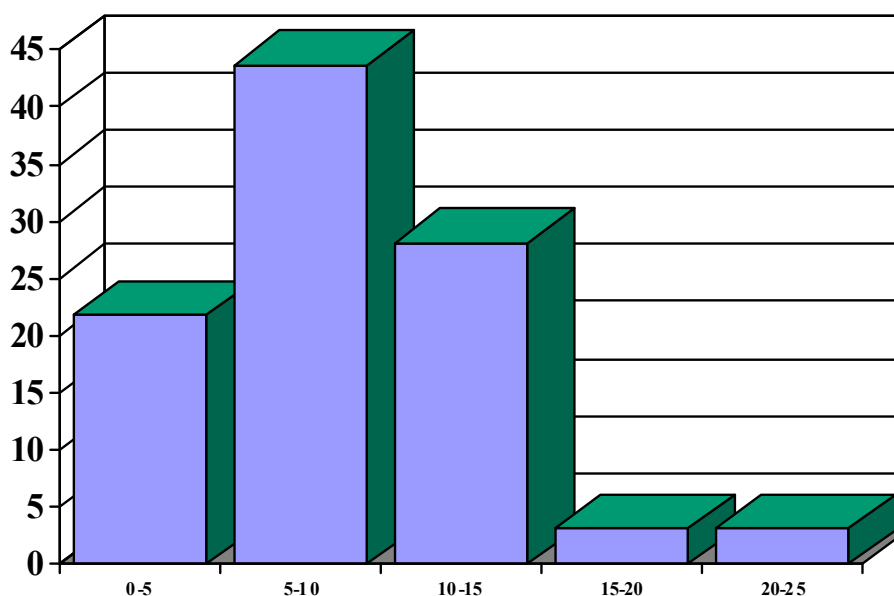


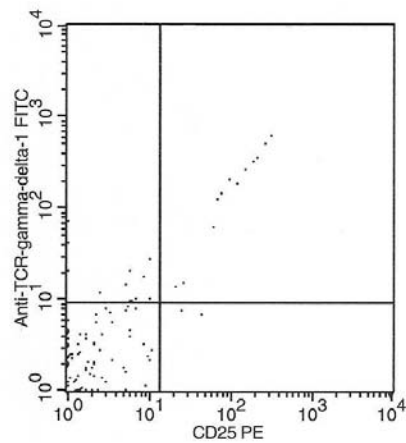
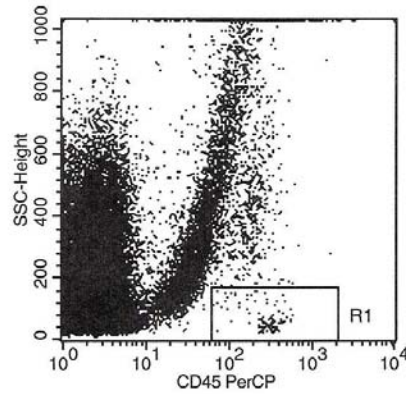
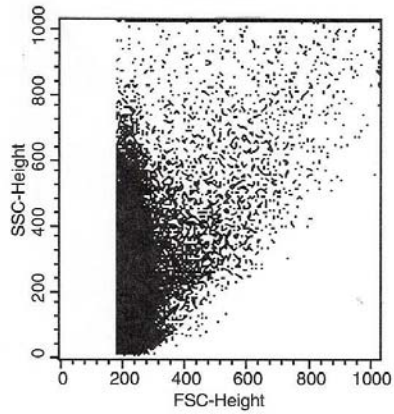
Fig. V.1.6. Distribución de porcentajes de CD25, agrupados en intervalos de 5 en 5.

MUESTRA	CD25+	MUESTRA	CD25+
1	1,41	17	5,41
2	1,74	18	6,16
3	2,02	19	6,21
4	2,17	20	6,32
5	2,34	21	5,50
6	2,46	22	6,73
7	3,18	23	6,86
8	3,22	24	6,96
9	3,65	25	7,10
10	4,11	26	7,52
11	4,32	27	7,64
12	4,32	28	7,73
13	4,46	29	7,81
14	4,55	30	7,98
15	4,92	31	8,12
16	5,14	32	8,20

Tabla V.1.6: Recuento individual sobre linfocitos CD25+.

MUESTRA	CD25+	MUESTRA	CD25+
33	8,22	48	11,31
34	8,26	49	11,48
35	8,42	50	11,49
36	8,52	51	11,55
37	8,56	52	11,85
38	8,57	53	12,20
39	8,66	54	12,20
40	9,10	55	12,46
41	9,59	56	12,46
42	9,64	57	12,61
43	9,70	58	13,24
44	10,25	59	13,89
45	11,10	60	16,84
46	11,20	61	17,31
47	11,22	62	23,81

Tabla V.1.6: Recuento individual sobre linfocitos CD25+.



Region Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 1A
 Panel:
 Gate: No Gate
 Total Events: 64740

Region	Events	% Gated	% Total	X Mean	Y Mean
R1	99	0.15	0.15	291.76	70.89

Quadrant Statistics

Log Data Units: Linear Values
 Patient ID: 1A
 Panel:
 Gate: G1
 Total Events: 64740
 Y Parameter: FL1-H Anti-TCR-gamma-del

Quad	Events	% Gated	% Total	X Mean	X Geo Mean	Y Mean	Y Geo Mean
UL	13	13.13	0.02	5.93	4.36	21.34	17.23
UR	12	12.12	0.02	133.81	100.38	237.71	145.90
LL	72	72.73	0.11	2.72	2.05	2.84	2.30
LR	2	2.02	0.00	34.75	33.23	7.24	7.23

V.2.- ANÁLISIS DE CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS:

En este apartado se han estudiado las posibles correlaciones entre las diferentes variables basándonos en los resultados obtenidos a través del Test de correlación de Pearson para contrastar si existe relación lineal entre dos variables.

A través de este test, podemos hallar correlaciones positivas y negativas. En el primer caso, estaremos indicando que los valores altos de una variable se corresponden con los valores altos de otra; mientras que en las correlaciones negativas indicarán relaciones inversas. De la Tabla V.2, se pueden extraer las siguientes correlaciones significativas:

CORRELACIÓN (TCD4+ / TCD8+):

Correlación de Pearson: -0,515.

P= 0,003.

Los valores altos de TCD4+ se corresponden con bajos de TCD8+CORRELACIÓN

(TCD4+ / CD25):

Correlación de Pearson: 0,408.

P= 0,020.

Los valores altos de TCD4+ se corresponden con valores altos de CD25.

CORRELACIÓN (TCD8+ / BCD19):

Correlación de Pearson: -0,482.

P= 0,006.

Los valores altos de TCD8+ se corresponden con valores bajos de BCD19.

CORRELACIÓN (BCD19 / NK):

Correlación de Pearson: -0,400.

P= 0,026

Los valores altos de BCD19 se corresponden con valores bajos de NK

	TCD4 +	TCD8 +	BCD1 9	NK	GAMM A	CD25
TCD4+						
C. Pearson	1	-0,515**	0,122	-0,240	-0,194	0,408*
Sig.(bilatera n	0	0,003	0,514	0,193	0,287	0,020
TCD8+						
C. Pearson	-0,515**	1	-0,482**	0,015	0,021	-0,058
Sig.(bilatera n	0,003	0	0,006	0,937	0,907	0,751
BCD19						
C. Pearson	0,122	-0,482**	1	-0,400*	-0,078	-0,058
Sig.(bilatera n	0,514	0,006	0	0,026	0,678	0,755
NK						
C. Pearson	-0,240	0,015	-0,400*	1	0,068	-0,006
Sig.(bilatera n	0,193	0,937	0,026	0	0,718	0,974
GAMMA						
C. Pearson	-0,194	0,021	-0,078	0,068	1	-0,346
Sig.(bilatera n	0,287	0,907	0,678	0,718	0	0,053
CD25						
C. Pearson	0,408*	-0,058	-0,058	-0,006	-0,346	1
Sig.(bilatera n	0,020	0,751	0,755	0,974	0,053	0

Tabla V.2. Test de correlación de Pearson sobre subpoblaciones linfocitarias.

** LA CORRELACIÓN ES SIGNIFICATIVA AL NIVEL 0,01 (BILATERAL)

*LA CORRELACIÓN ES SIGNIFICATIVA AL NIVEL 0,05 (BILATERAL)

V.3.- ANÁLISIS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO (Implantes sumergidos (IS) / no sumergidos (INS)):

V.3.1.- LINFOCITOS TCD4+:

En el estudio comparativo entre mucosa sumergida y no sumergida, no se han encontrado diferencias estadísticas, observando como ambas medias han resultado similares, 37,99 para los implantes no sumergidos frente a 41,48 para los sumergidos totalmente de mucosa (Figura y Tabla V.3.1).

TCD4+	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TIPO DE MEDIA
INS	31	37,99	7,711	1,928
IS	31	41,48	8,631	2,158

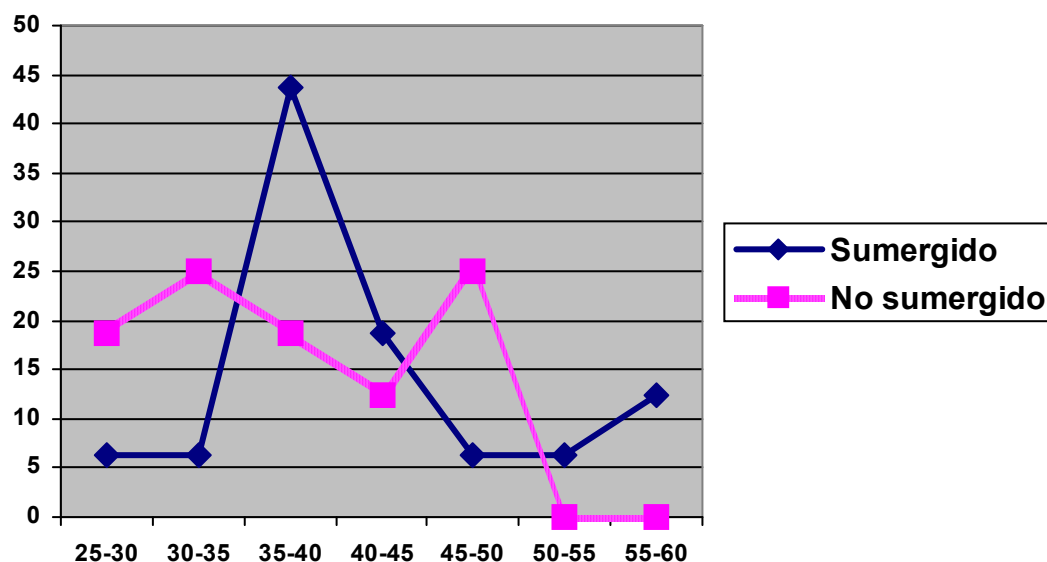


Fig. V.3.1.Comparación de porcentajes de linfocitos TCD4+, entre implantes sumergidos y no sumergidos.

SUMERGIDO	TCD4+	SUMERGIDO	TCD4+
SUMERGIDO	28,50	SUMERGIDO	40,90
SUMERGIDO	29,25	SUMERGIDO	40,98
SUMERGIDO	30,55	SUMERGIDO	41,20
SUMERGIDO	31,30	SUMERGIDO	41,71
SUMERGIDO	35,90	SUMERGIDO	42,80
SUMERGIDO	36,10	SUMERGIDO	43,75
SUMERGIDO	36,21	SUMERGIDO	45,10
SUMERGIDO	36,30	SUMERGIDO	48,42
SUMERGIDO	36,51	SUMERGIDO	48,90
SUMERGIDO	37,18	SUMERGIDO	52,10
SUMERGIDO	37,23	SUMERGIDO	52,96
SUMERGIDO	37,40	SUMERGIDO	55,21
SUMERGIDO	38,25	SUMERGIDO	56,68
SUMERGIDO	38,30	SUMERGIDO	57,10
SUMERGIDO	38,89	SUMERGIDO	58,47
SUMERGIDO	39,20		

Tabla V.3.1: Valores de linfocitos TCD4+, para los implantes sumergidos.

NO SUMERGIDO	TCD4+	NO SUMERGIDO	TCD4+
NO SUMERGIDO	26,50	NO SUMERGIDO	38,11
NO SUMERGIDO	27,14	NO SUMERGIDO	38,32
NO SUMERGIDO	27,60	NO SUMERGIDO	38,55
NO SUMERGIDO	28,10	NO SUMERGIDO	39,62
NO SUMERGIDO	28,17	NO SUMERGIDO	39,65
NO SUMERGIDO	28,20	NO SUMERGIDO	41,72
NO SUMERGIDO	31,32	NO SUMERGIDO	44,33
NO SUMERGIDO	31,70	NO SUMERGIDO	45,17
NO SUMERGIDO	32,46	NO SUMERGIDO	45,21
NO SUMERGIDO	32,56	NO SUMERGIDO	46,05
NO SUMERGIDO	33,88	NO SUMERGIDO	47,35
NO SUMERGIDO	33,91	NO SUMERGIDO	48,10
NO SUMERGIDO	34,82	NO SUMERGIDO	48,30
NO SUMERGIDO	34,97	NO SUMERGIDO	48,31
NO SUMERGIDO	37,31	NO SUMERGIDO	49,47
NO SUMERGIDO	38,10		

Tabla V.3.1: Valores de linfocitos TCD4+, para los implantes no sumergidos.

V.3.2.- LINFOCITOS TCD8+:

El estudio de la variable linfocitos TCD8+, mediante la T de Student, ha mostrado diferencias entre la mucosa de recubrimiento de los implantes. Así, se han obtenido niveles de significación más altos ($p= 0,10$) entre las medias de ambos grupos ,36,10 para la ausencia de recubrimiento frente a 28,24 para el recubrimiento total- (Figura y Tabla V.3.2).

TCD8+	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TIPO DE MEDIA
INS	31	36,60	10,588	2,647
IS	31	28,24	14,332	3,583

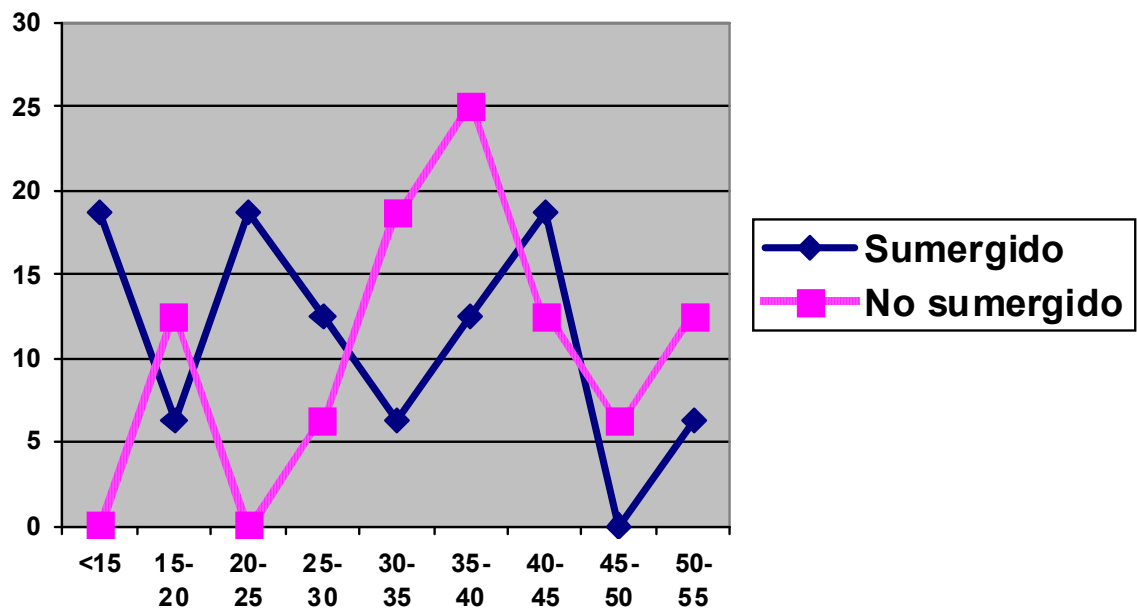


Fig. V.3.2. Comparación de porcentajes de linfocitos TCD8+, entre implantes sumergidos y no sumergidos, agrupados en intervalos de 5 en 5.

SUMERGIDO	TCD8+	SUMERGIDO	TCD8+
SUMERGIDO	3,79	SUMERGIDO	30,74
SUMERGIDO	6,57	SUMERGIDO	32,40
SUMERGIDO	7,19	SUMERGIDO	33,37
SUMERGIDO	7,32	SUMERGIDO	36,40
SUMERGIDO	8,46	SUMERGIDO	37,60
SUMERGIDO	18,24	SUMERGIDO	39,20
SUMERGIDO	19,70	SUMERGIDO	40,18
SUMERGIDO	20,50	SUMERGIDO	40,20
SUMERGIDO	20,56	SUMERGIDO	40,90
SUMERGIDO	22,71	SUMERGIDO	42,61
SUMERGIDO	23,08	SUMERGIDO	43,41
SUMERGIDO	24,10	SUMERGIDO	44,44
SUMERGIDO	25,30	SUMERGIDO	45,18
SUMERGIDO	28,14	SUMERGIDO	49,54
SUMERGIDO	28,41	SUMERGIDO	50,93
SUMERGIDO	29,79		

Tabla V.3.2. Valores de linfocitos TCD8+, entre los implantes sumergidos.

NO SUMERGIDO	TCD8+	NO SUMERGIDO	TCD8+
NO SUMERGIDO	14,25	NO SUMERGIDO	38,57
NO SUMERGIDO	15,00	NO SUMERGIDO	39,12
NO SUMERGIDO	18,92	NO SUMERGIDO	39,18
NO SUMERGIDO	19,18	NO SUMERGIDO	39,52
NO SUMERGIDO	25,61	NO SUMERGIDO	39,61
NO SUMERGIDO	26,87	NO SUMERGIDO	44,50
NO SUMERGIDO	30,53	NO SUMERGIDO	44,90
NO SUMERGIDO	30,61	NO SUMERGIDO	44,94
NO SUMERGIDO	31,24	NO SUMERGIDO	45,63
NO SUMERGIDO	32,16	NO SUMERGIDO	46,43
NO SUMERGIDO	33,10	NO SUMERGIDO	47,10
NO SUMERGIDO	33,66	NO SUMERGIDO	50,21
NO SUMERGIDO	34,35	NO SUMERGIDO	51,16
NO SUMERGIDO	35,45	NO SUMERGIDO	51,80
NO SUMERGIDO	37,72	NO SUMERGIDO	52,33
NO SUMERGIDO	38,24		

Tabla V.3.2. Valores de linfocitos TCD8+, entre los implantes no sumergidos.

V.3.3.- LINFOCITOS NK:

En el estudio estadístico comparativo entre ambos grupos se han encontrado diferencias significativas (Figura y Tabla V.3.3). El análisis mediante la T de Student con una $p= 0,031$ y el Test no paramétrico de Wilcoxon con cálculo exacto del nivel de significación $p= 0,012$, han servido para poner de manifiesto que los valores más altos de NK en los implantes sumergidos totalmente (17,43) eran significativos en comparación con los implantes no sumergidos cuyo valor medio fue de 11,41.

NK	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TIPO DE MEDIA
INS	31	11,41	8,232	2,126
IS	31	17,43	6,507	1,627

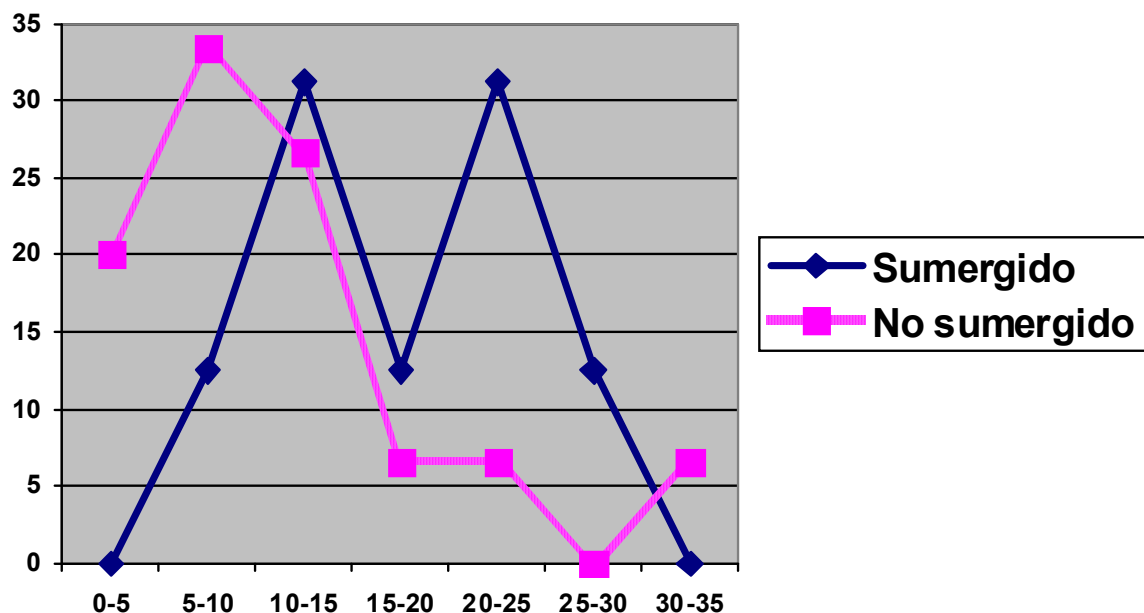


Fig. V.3.3. Comparación de porcentajes de linfocitos natural killer, entre implantes sumergidos y no sumergidos, agrupados en intervalos de 5 en 5.

SUMERGIDO	NK	SUMERGIDO	NK
SUMERGIDO	5,70	SUMERGIDO	19,20
SUMERGIDO	6,61	SUMERGIDO	19,41
SUMERGIDO	8,50	SUMERGIDO	20,41
SUMERGIDO	9,26	SUMERGIDO	20,51
SUMERGIDO	9,93	SUMERGIDO	20,51
SUMERGIDO	10,42	SUMERGIDO	20,63
SUMERGIDO	11,14	SUMERGIDO	21,80
SUMERGIDO	11,30	SUMERGIDO	22,14
SUMERGIDO	11,93	SUMERGIDO	22,17
SUMERGIDO	12,25	SUMERGIDO	23,56
SUMERGIDO	12,60	SUMERGIDO	24,33
SUMERGIDO	12,70	SUMERGIDO	24,41
SUMERGIDO	14,75	SUMERGIDO	25,62
SUMERGIDO	15,43	SUMERGIDO	26,15
SUMERGIDO	18,56	SUMERGIDO	29,24
SUMERGIDO	19,02		

Tabla V.3.3: Valores de linfocitos Natural Killer, para los implantes sumergidos.

NO SUMERGIDO	NK	NO SUMERGIDO	NK
NO SUMERGIDO	2,84	NO SUMERGIDO	9,52
NO SUMERGIDO	3,21	NO SUMERGIDO	11,18
NO SUMERGIDO	3,51	NO SUMERGIDO	11,55
NO SUMERGIDO	4,62	NO SUMERGIDO	12,69
NO SUMERGIDO	4,68	NO SUMERGIDO	12,95
NO SUMERGIDO	4,94	NO SUMERGIDO	14,02
NO SUMERGIDO	5,49	NO SUMERGIDO	14,70
NO SUMERGIDO	5,63	NO SUMERGIDO	14,80
NO SUMERGIDO	5,70	NO SUMERGIDO	15,05
NO SUMERGIDO	5,80	NO SUMERGIDO	17,12
NO SUMERGIDO	5,86	NO SUMERGIDO	17,81
NO SUMERGIDO	6,19	NO SUMERGIDO	19,11
NO SUMERGIDO	7,20	NO SUMERGIDO	20,21
NO SUMERGIDO	8,34	NO SUMERGIDO	20,37
NO SUMERGIDO	8,74	NO SUMERGIDO	35,37
NO SUMERGIDO	8,82		

Tabla V.3.3. Valores de linfocitos Natural Killer, para los implantes no sumergidos.

V.3.4.- LINFOCITOS B (CD19+):

En el estudio comparativo de linfocitos B(CD19+), entre los implantes sumergidos y los no sumergidos, no se han encontrado diferenciación significativas, alcanzando una media para los implantes con descubrimiento mucoso de 10,32 y de 7,77 para los implantes sumergidos totalmente de mucosa (Figura y Tabla V.3.4).

BCD19+	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TIPO DE MEDIA
INS	31	10,32	11,539	2,979
IS	31	7,77	5,100	1,275

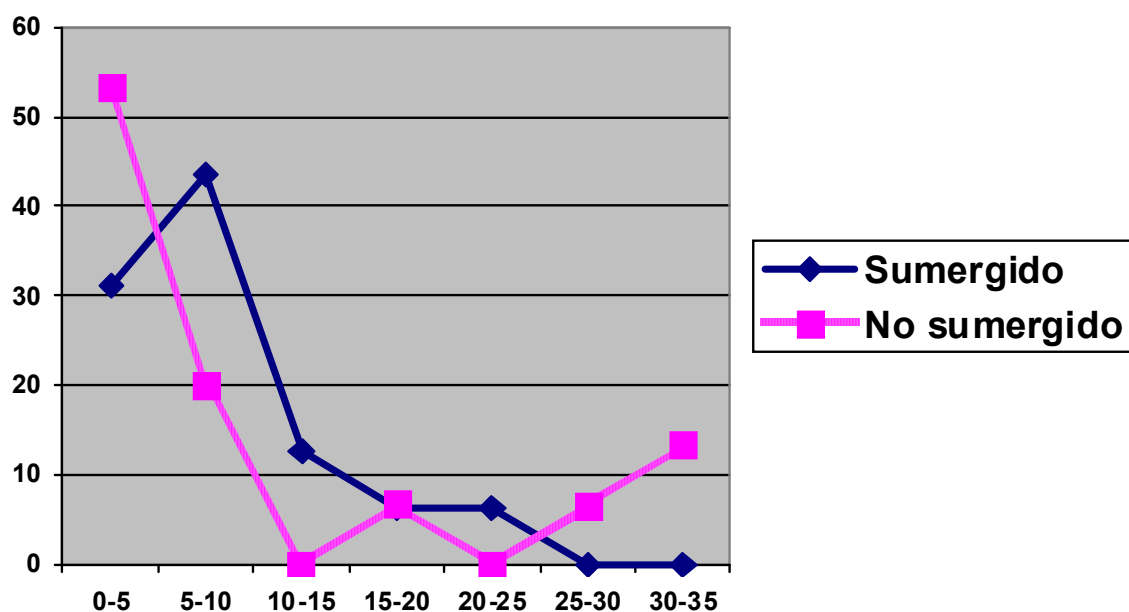


Fig. V. 3.4. Comparación de porcentajes de linfocitos B(CD19+), entre implantes sumergidos y no sumergidos, agrupados en intervalos de 5 en 5.

SUMERGIDO	BCD19+	SUMERGIDO	BCD19+
SUMERGIDO	1,00	SUMERGIDO	7,69
SUMERGIDO	1,60	SUMERGIDOS	7,75
SUMERGIDO	1,74	SUMERGIDO	8,10
SUMERGIDO	1,83	SUMERGIDO	8,14
SUMERGIDO	2,28	SUMERGIDO	8,71
SUMERGIDO	2,30	SUMERGIDO	9,40
SUMERGIDO	2,40	SUMERGIDO	9,42
SUMERGIDO	2,96	SUMERGIDO	9,51
SUMERGIDO	4,17	SUMERGIDO	12,80
SUMERGIDO	4,18	SUMERGIDO	13,31
SUMERGIDO	5,54	SUMERGIDO	14,28
SUMERGIDO	5,70	SUMERGIDO	17,76
SUMERGIDO	7,10	SUMERGIDO	18,30
SUMERGIDO	7,46	SUMERGIDO	18,64
SUMERGIDO	7,63	SUMERGIDO	20,60
SUMERGIDO	7,64		

Tabla V.3.4. Valores de linfocitos BCD19+, para los implantes sumergidos.

NO SUMERGIDO	BCD19+	NO SUMERGIDO	BCD19+
NO SUMERGIDO	1,75	NO SUMERGIDO	6,41
NO SUMERGIDO	1,81	NO SUMERGIDO	6,41
NO SUMERGIDO	2,26	NO SUMERGIDO	6,62
NO SUMERGIDO	2,44	NO SUMERGIDO	7,24
NO SUMERGIDO	2,52	NO SUMERGIDO	7,51
NO SUMERGIDO	2,70	NO SUMERGIDO	7,59
NO SUMERGIDO	2,91	NO SUMERGIDO	16,99
NO SUMERGIDO	3,35	NO SUMERGIDO	18,36
NO SUMERGIDO	3,60	NO SUMERGIDO	24,17
NO SUMERGIDO	3,66	NO SUMERGIDO	26,23
NO SUMERGIDO	4,00	NO SUMERGIDO	28,42
NO SUMERGIDO	4,47	NO SUMERGIDO	30,40
NO SUMERGIDO	4,61	NO SUMERGIDO	31,17
NO SUMERGIDO	5,02	NO SUMERGIDO	32,14
NO SUMERGIDO	5,23	NO SUMERGIDO	33,53
NO SUMERGIDO	5,80		

Tabla V.3.4. Valores de linfocitos BCD19+, para los implantes no sumergidos.

V.3.5.- LINFOCITOS GAMMADELTA:

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, en relación a los linfocitos gammadelta. La media para los implantes con descubrimiento mucoso fue de 4,43 frente a los 5,19 de los implantes sumergidos totalmente de mucosa (Figura y Tabla V.3.5).

GAMMA	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TIPO DE MEDIA
INS	31	4,43	2,478	0,620
IS	31	5,19	4,311	1,078

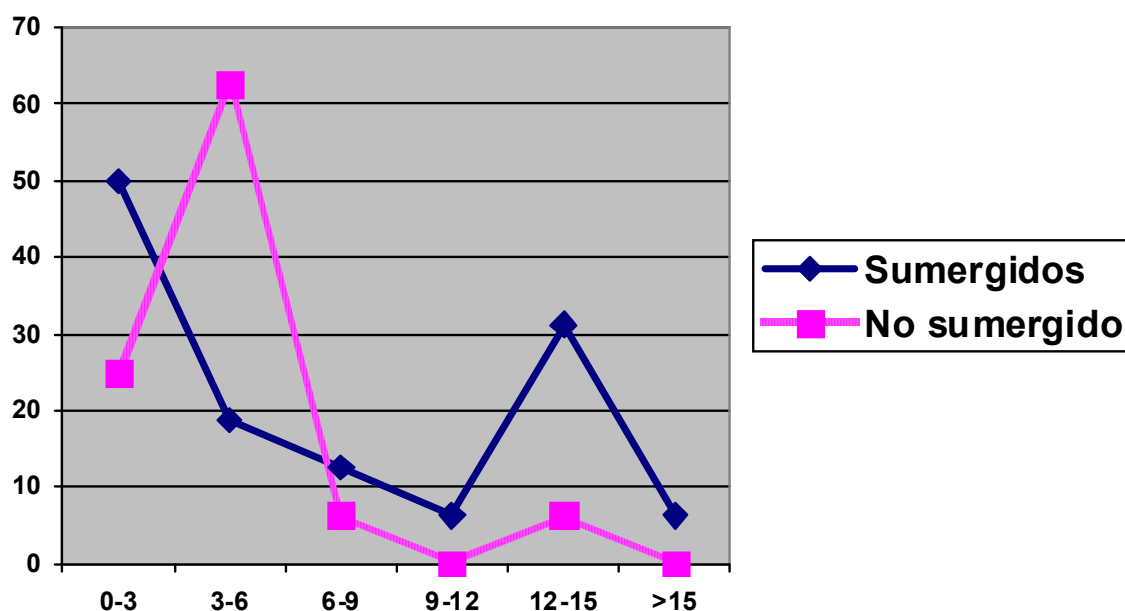


Fig. V.3.5. Comparación de porcentajes de linfocitos gammadelta, entre implantes sumergidos y no sumergidos, agrupados en intervalos de 3 en 3.

SUMERGIDO	GAMMA	SUMERGIDO	GAMMA
SUMERGIDO	0,96	SUMERGIDO	3,73
SUMERGIDO	1,57	SUMERGIDO	4,36
SUMERGIDO	1,92	SUMERGIDO	4,91
SUMERGIDO	1,97	SUMERGIDO	5,12
SUMERGIDO	2,27	SUMERGIDO	5,16
SUMERGIDO	2,28	SUMERGIDO	5,71
SUMERGIDO	2,34	SUMERGIDO	6,10
SUMERGIDO	2,47	SUMERGIDO	6,60
SUMERGIDO	2,73	SUMERGIDO	8,20
SUMERGIDO	2,80	SUMERGIDO	8,24
SUMERGIDO	2,92	SUMERGIDO	8,30
SUMERGIDO	2,93	SUMERGIDO	9,59
SUMERGIDO	3,10	SUMERGIDO	12,14
SUMERGIDO	3,20	SUMERGIDO	13,13
SUMERGIDO	3,43	SUMERGIDO	15,40
SUMERGIDO	3,54		

Tabla V.3.5. Valores de linfocitos gammadelta, para los implantes sumergidos.

NO SUMERGIDO	GAMMA	NO SUMERGIDO	GAMMA
NO SUMERGIDO	1,81	NO SUMERGIDO	4,21
NO SUMERGIDO	2,06	NO SUMERGIDO	4,41
NO SUMERGIDO	2,40	NO SUMERGIDO	4,77
NO SUMERGIDO	2,62	NO SUMERGIDO	4,80
NO SUMERGIDO	2,64	NO SUMERGIDO	4,82
NO SUMERGIDO	2,69	NO SUMERGIDO	4,86
NO SUMERGIDO	3,20	NO SUMERGIDO	4,90
NO SUMERGIDO	3,35	NO SUMERGIDO	5,02
NO SUMERGIDO	3,36	NO SUMERGIDO	5,11
NO SUMERGIDO	3,38	NO SUMERGIDO	5,23
NO SUMERGIDO	3,64	NO SUMERGIDO	7,40
NO SUMERGIDO	3,65	NO SUMERGIDO	7,56
NO SUMERGIDO	3,88	NO SUMERGIDO	7,83
NO SUMERGIDO	4,02	NO SUMERGIDO	11,64
NO SUMERGIDO	4,16	NO SUMERGIDO	12,10
NO SUMERGIDO	4,20		

Tabla V.3.5. Valores de linfocitos gammadelta, para los implantes no sumergidos.

V.3.6.- CD25+:

En el estudio comparativo de CD25+, entre los implantes sumergidos y los no sumergidos, tampoco se han encontrado diferenciación significativas, alcanzando un valor medio para los implantes con mucosa no sumergida de 9,20 y de 8,54 para los implantes sumergidos totalmente de ella (Figura y Tabla V.3.6.).

CD25+	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍP.	ERROR TIPO DE MEDIA
INS	31	9,20	3,048	0,762
IS	31	8,54	5,788	1,447

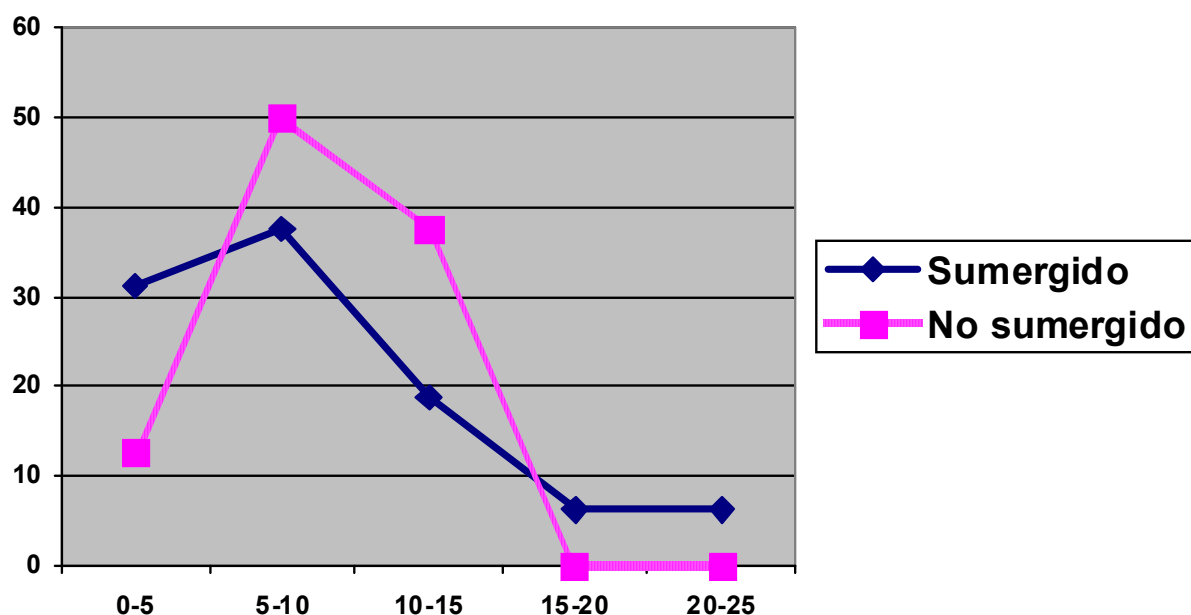


Fig. V.3.6. Comparación de porcentajes de CD25+, entre implantes sumergidos y no sumergidos, agrupados en intervalos de 5 en 5.

SUMERGIDO	CD25+	SUMERGIDO	CD25+
SUMERGIDO	1,41	SUMERGIDO	8,12
SUMERGIDO	1,74	SUMERGIDO	8,20
SUMERGIDO	2,02	SUMERGIDO	8,22
SUMERGIDO	2,34	SUMERGIDO	8,56
SUMERGIDO	2,46	SUMERGIDO	8,57
SUMERGIDO	3,18	SUMERGIDO	8,66
SUMERGIDO	4,32	SUMERGIDO	10,25
SUMERGIDO	4,32	SUMERGIDO	11,10
SUMERGIDO	4,55	SUMERGIDO	11,22
SUMERGIDO	4,92	SUMERGIDO	11,48
SUMERGIDO	5,41	SUMERGIDO	11,55
SUMERGIDO	6,16	SUMERGIDO	12,46
SUMERGIDO	6,50	SUMERGIDO	16,84
SUMERGIDO	6,73	SUMERGIDO	17,31
SUMERGIDO	7,64	SUMERGIDO	23,81
SUMERGIDO	7,73		

Tabla V.3.6. Valores de CD25+, para los implantes sumergidos.

NO SUMERGIDO	CD25+	NO SUMERGIDO	CD25+
NO SUMERGIDO	2,17	NO SUMERGIDO	8,52
NO SUMERGIDO	3,22	NO SUMERGIDO	9,10
NO SUMERGIDO	3,65	NO SUMERGIDO	9,59
NO SUMERGIDO	4,11	NO SUMERGIDO	9,64
NO SUMERGIDO	4,46	NO SUMERGIDO	9,70
NO SUMERGIDO	5,14	NO SUMERGIDO	11,20
NO SUMERGIDO	6,21	NO SUMERGIDO	11,31
NO SUMERGIDO	6,32	NO SUMERGIDO	11,49
NO SUMERGIDO	6,86	NO SUMERGIDO	11,85
NO SUMERGIDO	6,96	NO SUMERGIDO	12,20
NO SUMERGIDO	7,10	NO SUMERGIDO	12,20
NO SUMERGIDO	7,52	NO SUMERGIDO	12,46
NO SUMERGIDO	7,81	NO SUMERGIDO	12,61
NO SUMERGIDO	7,98	NO SUMERGIDO	13,24
NO SUMERGIDO	8,26	NO SUMERGIDO	13,89
NO SUMERGIDO	8,42		

Tabla V.3.6. Valores de CD25+, para los implantes no sumergidos.

VI.- DISCUSIÓN.

VI.1.- Poblaciones linfocitarias en mucosa oral humana:

El análisis de nuestros resultados, en este apartado, puede ofrecer ciertas dificultades dado que no existen apenas estudios, que al menos tengamos constancia, sobre poblaciones linfocitarias humanas estudiadas mediante citometría de flujo tricolor a nivel de la mucosa bucal.

Como adelanto, podemos establecer que éstas son bastante similares a las encontradas tanto en sangre como en la lámina intestinal, aunque con algunas diferencias que serán comentadas más adelante.

El análisis conjunto de todos los pacientes refleja que el subtipo linfocitario predominante en la lámina propia de la mucosa oral han sido los linfocitos T helper CD4+, con un 39,74 +- 8,244%.

Estos linfocitos tienen como papel biológico esencial regular y dirigir las respuestas inmunes contra los distintos posibles microorganismos. Dicho más concretamente, cuando tienen contacto con el antígeno, y en función del mismo, deben seleccionar y activar a una de las dos grandes ramas efectoras de la inmunidad específica:

-
- La inmunidad humoral o respuestas Th2, cuyo elemento básico está constituido por la acción de los anticuerpos secretados por los linfocitos B, o más concretamente por las células plasmáticas.
 - La inmunidad celular o respuestas Th1, básicamente representada por los linfocitos T citotóxicos, aunque en ella también intervienen otras células como los macrófagos y células NK.

La elección del tipo de respuesta adecuada depende básicamente de una característica esencial del microorganismo causal de la infección en cuestión: el que éste sea de crecimiento intra o extracelular. Si el microorganismo causal de la infección es extracelular, una respuesta básicamente a través de anticuerpos es esencialmente efectiva, mientras que si por el contrario se trata de un microorganismo de crecimiento intracelular, la defensa más efectiva debe ser básicamente mediante el concurso de linfocitos T citotóxicos. Conviene aclarar tal vez que no existen respuestas inmunes puras Th1 o Th2 sino que tal vez fuese más correcto hablar de un balance desplazado hacia un tipo u otro de defensa.

Los linfocitos T citotóxicos es otra subpoblación que ha ocupado, en nuestro estudio, el segundo lugar en frecuencia alcanzando valores de 32,42+-13,103. Su función principal es la producir la lisis de células infectadas por gérmenes intracelulares como los virus. Como hemos comentados en líneas anteriores, en una persona sana, y exceptuando alguna localización muy especial en el que son predominantes como es el caso de los epitelios, en casi

todos los tejidos son numéricamente menos abundantes que los T cooperadores, en sangre aproximadamente la mitad. Por otra parte, y en virtud de la expansión clonal, su número aumenta bastante acusadamente en las viriasis. Su mecanismo de acción se basa en eliminar las células infectadas, que son reconocidas como tales porque portan en su membrana antígenos del microorganismo que está creciendo en su interior, siempre en conjunción con moléculas HLA tipo I. La acción citotóxica es básicamente ejercida por dos mecanismos no necesariamente excluyentes sino complementarios: por una parte la acción del binomio perforinas / granzinas, que forman poros en la membrana de la células que está siendo atacada, y por otro la inducción de apoptosis o muerte celular programada mediante la unión de receptores de membrana específicos, básicamente CD95L por parte del linfocito Tc con CD95 por parte de la célula infectada.

Cuando se estudian comparativamente, ambas subpoblaciones se observa que en condiciones normales, los linfocitos TCD4 son el subtipo linfocitario predominante en la sangre de las personas sanas, manteniendo una relación aproximada de dos a uno con los linfocitos T citotóxicos o CD8+.

Autores como Seymour y cols (103), tras análisis inmunohistoquímico, encontraron una proporción 1.6:1 en implantes sin inflamación mucosa, frente a un 2:1 en aquellos otros con inflamación periimplantaria. Estos datos confirman el estado de equilibrio que en condiciones normales debe existir y que en caso de infección, se produce una

respuesta inicial de los linfocitos T Helper, como también ha sido demostrado por Talarico y cols (107), en su estudio sobre pacientes con periodontitis y periimplantitis.

En una línea similar, nuestros resultados han sido superponibles, si bien la proporción ha resultado algo menor situándose en un ratio, linfocitos CD4: linfocitos CD8, 1,2:1.

En tercer lugar han aparecido los linfocitos Natural Killer, 14,52±7,882, cifra muy similar al porcentaje del 15% que tienen estos linfocitos en sangre periférica. Se caracterizan por carecer de receptores antigénicos poseyendo sin embargo capacidad para lisar in vitro ciertas líneas celulares tumorales. Morfológicamente, estas células son linfocitos granulares grandes (LGL). Son también citotóxicas para las células infectadas por virus y para las dianas celulares recubiertas de anticuerpos IgG (citotoxicidad celular). Recientemente se ha descubierto que dicha citotoxicidad está fundamentalmente dirigida contra células que pierden la expresión de moléculas de HLA-I. Dado que la expresión de estas moléculas en conjunción con el antígeno es necesario para que las células anómalas, especialmente aquéllas infectadas por virus, sean reconocidas como tales por los linfocitos T citotóxicos, suponen un mecanismo alternativo de defensa antivírica, ya que es sabido que en alguna de estas infecciones el virus induce la pérdida de expresión de dichas moléculas en las células a las que infecta precisamente para hacerse invisible a la acción de los T citotóxicos.

Para este proceso es fundamental el concurso de una serie de receptores que se agrupan bajo la denominación genérica de receptores tipo KIR, abreviatura anglosajona de receptores inhibidores de la lisis. Dichos receptores reconocen paneles de las distintas moléculas de HLA-I impidiendo que se desencadene la acción citolítica sobre aquellas células que poseen estas moléculas y actuando por el contrario contra las que las han perdido. Es pues un reconocimiento distinto al de los T citotóxicos que atacaban a las células que portaban antígenos extraños en su membrana.

Witherside y cols (116) en 1994 hicieron una revisión sobre el papel de los linfocitos NK en pacientes sanos y enfermos destacando cómo en situaciones patológicas, probablemente específicas, éstas se encontrarían en estado deficiente. Situaciones que se ven corroboradas por el hecho en el que la administración de células NK autólogas sería una alternativa al tratamiento de pacientes oncológicos y afectados de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Es probable que la función de defensa antiviral y anticancerosa justifique la ausencia de literatura científica en el campo de la Implantología; motivo éste por el cual nos ha dificultado la realización de una discusión específica.

El marcador BCD19 sirve para identificar las células B humanas. Dichas células son las responsables de la producción de anticuerpos, aunque cuando se activan y se ponen a secretar inmunoglobulinas suelen cambiar de forma y tamaño, recibiendo entonces el nombre de células plasmáticas. En sangre suponen alrededor del 10% del total de los linfocitos, aunque pueden ser más abundantes en determinadas zonas especializadas en la producción de anticuerpos, como puede ser la lámina propia de la mucosa intestinal, sitio fundamental para la producción de IgA secretora. Como es obvio su número y estado de activación también es determinado, como en el caso anterior, por la expansión clonal que se produce en contacto con el antígeno, por lo que también aumentan en el caso de infecciones, especialmente cuando éstas están causadas por gérmenes de crecimiento extracelular. Como es sabido estas células completan su maduración en la médula ósea de las que salen como linfocitos maduros vírgenes, dirigiéndose a los órganos linfoides secundarios, como son el bazo, ganglios linfáticos y placas de Peyer. En estos órganos es donde se produce el contacto con el antígeno así como otro acontecimiento vital: la cooperación entre los linfocitos Th y los linfocitos B. Cuando ambas cosas suceden los linfocitos B se activan, convirtiéndose en células plasmáticas que salen de los órganos linfáticos secundarios y se diseminan por las zonas efectoras de la respuesta entre las que se encuentran las láminas propias de los epitelios del tubo digestivo como es el que es motivo de este trabajo. Precisamente, a este nivel de la mucosa bucal el porcentaje en valores absolutos ha ocupado el cuarto lugar, $9,00 \pm 8,765$, asemejándose a los encontrados en sangre periférica.

Así, Kronström y cols (110), con respecto a implantes osteointegrados, encontraron comparativamente, niveles mayores de IgG en implantes que habían fracasado. Gualini y cols (112) observando biopsias de lesiones periimplantarias, demostraron una proporción significativamente mayor de células B-CD19. Otros autores, también han investigado el papel de las interleuquinas, proporcionando evidencias de que éstas se asocian a la periimplantitis, representando un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Estos resultados vienen a demostrar las condiciones ausentes de enfermedad de los individuos estudiados, por lo que se presume un incremento en situaciones patológicas, como han demostrado en sus trabajos Sakay y cols (111) y Adonogianaki y cols (105), en pacientes con afectación periimplantaria y en respuesta a porphyromonas gingivalis.

Además de estas cuatro grandes poblaciones linfocitarias, en el estudio se incluyó la determinación del porcentaje de linfocitos T TcR gamma-delta, subtipo éste no clásico de linfocitos cuya relevancia funcional es prácticamente desconocida en el momento actual. Es sabido que esta última población es francamente escasa en la sangre de las personas sanas representando habitualmente menos del 5% del total de linfocitaria. A pesar de ello, el motivo para incluir este dato en el estudio es que existe un generalizado convencimiento de que estos linfocitos, como hemos dicho muy escasos en sangre, son sin embargo un subtipo predominante en las mucosas,

particularmente a nivel intraepitelial. Estos datos han hecho que se haya hipotetizado mucho sobre posibles funciones de relevancia cardinal en la inmunidad de mucosas sirviendo tanto como primera línea de defensas ante infecciones mucosas como un factor determinante en la homeostasia del epitelio eliminando enterocitos dañados y promoviendo la multiplicación de los enterocitos sanos (117-118). Sin embargo, la mayoría de estos experimentos se han realizado en modelo murino en donde está bastante bien documentado que los linfocitos T TcR gamma-delta, por ejemplo suponen alrededor del 30-40% de los linfocitos intraepiteliales del intestino delgado. Sin embargo en el humano esto no es así y recientes estudios muestran que, al contrario que en el ratón, en la mucosa intestinal humana, estas células representan una población minoritaria en personas sanas y que paradójicamente, su número si que tiende a aumentar radicalmente en algunas enfermedades intestinales de patología inmune y particularmente en la enfermedad celíaca.

Nuestro estudio demuestra que tampoco en la mucosa bucal humana suponen una población numéricamente importante (4,81+-3,471).

Esta disparidad, hace que a nuestro juicio, la extrapolación a clínica de los datos obtenidos sobre estas células en el modelo murino deba estar sometido a la máxima cautela.

En cuanto a la expresión CD25 o receptor de alta afinidad para la interleuquina 2, se le considera como un marcador de activación linfocitaria.

Ihan Hren y cols (119) han analizado la respuesta de IL-2 sobre 30 pacientes con periodontitis crónica apical encontrando un aumento significativo y demostrando que las bacterias anaerobias desencadenarían una respuesta de mayor gravedad.

En la misma línea, Nakayima y cols (120) observaron el papel de la IL-2 y los linfocitos TCD4+, como mediadores de la defensa frente a agentes infecciosos desencadenantes de periodontitis. Sus resultados fueron de un incremento de ambos marcadores comparados con otros pacientes que solo presentaban gingivitis. Este hecho, presupone un papel regulador sobre la enfermedad periodontal.

Sin embargo, recientemente, Borch y cols (121) en 2009 han publicado un estudio en 10 pacientes con periodontitis generalizada agresiva por *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromona gingivalis* encontrando una disminución en la producción de IL-2 y IFN-gamma.

Este receptor, normalmente es expresado por un reducido porcentaje de linfocitos periféricos, porcentaje que como es obvio también tiende a

aumentar con la estimulación antigénica. Sin embargo, y en virtud de las características de especificidad del sistema inmune, que hace que ante una infección diseminada tan solo respondan a la misma un reducido porcentaje de linfocitos, aquellos que selectivamente reconocen a los antígenos del microorganismo causal, no se suelen constatar aumentos espectaculares en el porcentaje de expresión de este marcador en estudios que, como éste, se realizan en condiciones naturales, de ahí que los resultados medios obtenidos – 8,87+-4,562- tampoco resulten demasiado sorprendentes.

VI.2.- Comparación entre las poblaciones linfocitarias de la mucosa bucal e intestinal humana:

Como hemos anteriormente expuesto, este es el primer estudio del que tengamos constancia que determina los porcentajes de las distintas poblaciones linfocitarias en la mucosa oral humana por citometría de flujo. Hasta el momento tan solo existía una mucosa, la intestinal, en donde dichas poblaciones estén aceptablemente caracterizadas en humano.

Según diversos estudios (122-132) el subtipo mayoritario de linfocitos en la lámina propia del intestino humano son los linfocitos CD4+ que suponen alrededor del 60-70% del total de linfocitos T en esta localización. Este dato es similar al encontrado por nosotros en mucosa oral en donde los linfocitos T cooperadores son el subtipo linfoide más abundante con el 39,74% del total de linfocitos, representando a su vez el 55% de los linfocitos T.

La diferencia más llamativa entre nuestros datos en mucosa oral y los previamente documentados en mucosa intestinal se encuentra a nivel del porcentaje de linfocitos B que son claramente más abundantes a nivel intestinal (20-40% del total linfoide) que en nuestra serie (9,0%).

Sin embargo, esta diferencia es, al menos a nuestra manera de ver, bastante justificada dado que la lámina propia del intestino es el principal sitio de inducción a la producción de IgA secretora que, como es sabido, es la inmunoglobulina principal de defensa de las mucosas lo que obviamente hace lógico una presencia importante de células de linaje B.

Recordemos que un individuo normal tiene una producción aproximada de 40 mg/Kg de peso y día de IgA secretora. Esto convierte al intestino, con más de la mitad de la producción total, en el órgano corporal con una mayor producción de inmunoglobulinas. Del mismo modo, es de suponer que en las células B de la mucosa oral recaiga principalmente la producción de la IgA salival.

En cuanto a los porcentajes de linfocitos T citotóxicos (32,42%) y de Natural Killer (14,52%), ambos son superiores a los relatados en intestino delgado. Dado que ambos tipos celulares están implicados en la defensa

antivírica, este dato parece conferir a la mucosa oral un mayor potencial defensivo contra este tipo de infecciones.

Por último decir que, aunque el porcentaje total de linfocitos con respecto al total de células no se ha considerado fiable para ser incluido en el análisis debido a que la concentración de hematíes en la muestra, evidentemente muy variable entre unas y otras podría fácilmente desvirtuar este dato.

VI.3.- Diferencias en las poblaciones linfocitarias encontradas en los implantes sumergidos en relación a los no sumergidos.

El estudio demuestra que en los implantes no sumergidos existe un aumento porcentual de las dos principales poblaciones linfoides efectoras, tanto de los linfocitos T citotóxicos o CD8+, efectores como es sabido de la inmunidad celular o Th1, como de los linfocitos B (CD19+), células productoras de anticuerpos y por tanto efectoras de la inmunidad humoral o Th2.

De esta forma las medias de los porcentajes de ambas poblaciones – en implantes no sumergidos versus sumergidos- son:

	No sumergidos	Sumergidos
Linfocitos T citotóxicos	36,60	28,24
Linfocitos B	10,32	7,711

Dado que, en virtud de la expansión clonal, ambas poblaciones aumentan en forma reactiva a una estimulación antigénica específica, este hecho parece indicar que los implantes descubiertos podrían sufrir, porcentualmente, un mayor número de infecciones de origen tanto vírico, que expanden a los linfocitos T citotóxicos, como bacteriano, cuya defensa encomendamos principalmente a las inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B.

Otro hecho que concuerda con esta supuesta mayor susceptibilidad a las infecciones en los implantes descubiertos es el aumento encontrado en las medias de expresión de CD25+ por parte de los linfocitos en este tipo de implantes. Como anteriormente explicamos este antígeno se corresponde con el receptor de membrana de la IL-2 y es expresado por los linfocitos activados.

	No sumergidos	Sumergidos
Linfocitos CD25+	9,20	8,54

Sin embargo, estos resultados no se corresponderían con los observados por Campos y cols (133) en 2005, quienes valoraron el papel de la IL-2 e IL-6 en pacientes con fracaso implantológico, no encontrando diferencias entre implantes con y sin fracasos.

Por el contrario las otras tres poblaciones estudiadas, linfocitos T cooperadores, Linfocitos NK y Linfocitos T TcR se encuentran ligeramente disminuidas en los implantes descubiertos con respecto a los cubiertos. Es posible que esto último solo refleje que, al tratarse de relaciones porcentuales, el aumento de algunos tipos celulares forzosamente lleve aparejado un descenso moderado en los valores medios de los otros.

	No sumergidos	Sumergidos
Linfocitos T cooperadores	37,99	41,48
Linfocitos CD56+	11,41	17,43
Linfocitos T TcR	4,43	5,19

VII.- CONCLUSIONES.

-
- 1.- Los subtipos linfocitarios predominantes en la mucosa oral han sido, porcentualmente y en orden decreciente, CD4+, CD8+ y NK.
 - 2.- Los linfocitos B se han encontrado en menores proporciones, si bien, éstas han sido similares a las encontradas en sangre periférica.
 - 3.- La mucosa oral se asemeja, en cuanto a porcentajes de linfocitos T, a la mucosa intestinal. Sin embargo los linfocitos B son claramente menos abundantes.
 - 4.- Han existido diferencias estadísticamente significativas entre los implantes no sumergidos y sumergidos, en relación a las subpoblaciones linfocitarias CD8+ y NK.
 - 5.- Por último, los implantes no sumergidos, potencialmente, presentarían una mayor susceptibilidad a los procesos infecciosos, situación que no se ha visto en ésta investigación, dadas las condiciones de ausencia de enfermedad.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA.

-
- 1.- **Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI.** A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981 Dec;10(6):387-416.
 - 2.- **Barona Dorado C, Martínez-González JM, Ortega Aranegui R, Baos Cañas MT, Donado Azcárate A.** Diagnostico radiológico en Implantología oral. *Profesión Dental* 1999 mar; 2(3):29-33.
 - 3.- **Becker W, Goldstein M, Becker BE, Sennerby L, Kois D, Hujoel P.** Minimally invasive flapless implant placement: follow-up results from a multicenter study. *J Periodontol* 2009 Feb;80(2):347-52.
 - 4.- **Yura S, Kato T, Ooi K, Izumiyama Y.** A combination of three minimally invasive surgical procedures for implant placement in the posterior maxilla with insufficient bone quantity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Aug; 106(2):E1-5.
 - 5.- **Halpern KL, Halpern EB, Ruggiero S.** Minimally invasive implant and sinus lift surgery with immediate loading. *J Oral Maxillofac Surg* 2006 Nov;64(11):1635-8.
 - 6.- **Toffler M.** Treating atrophic posterior maxilla by combining short implants with minimally invasive osteotome procedures. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2006 Jun;18(5):301-8.

-
- 7.- **Zeren KJ.** Minimally invasive extraction and immediate implant placement: the preservation of esthetics. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006 Apr;26(2):171-81.
 - 8.- **Blake F, Bubenheim M, Heiland M, Pohlenz P, Schmelzle R, Gbara A.** Retrospective assessment of the peri-implant mucosa of implant inserted in reanastomosed or free bone grafts from the fibula or iliac crest. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 Nov-Dec;23(6):1102-8.
 - 9.- **Moses O, Nemcovsky CE, Langer Y, Tal H.** Severely resorbed mandible treated with iliac crest autogenous bone graft and dental implants: 17-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007 Nov-Dec;22(6):1017-21.
 - 10.- **Gutta R, Waite PD,** Cranial bone grafting and simultaneous implants: a submental technique to reconstruct the atrophic mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Sep;46(6):477-9.
 - 11.- **Gerressen M, Prescher A, Riescher D, Van Der Ven D, Ghassemi A.** Tibial versus iliac bone grafts: a comparative examination in 15 freshly preserved adult cadavers. *Clin Oral Implants Res.* 2008 Dec;19(12):1270-5.
 - 12.- **Smolka W, Bosshardt DD, Mericske-Stern R, Iizuka T.** Reconstruction of the atrophic mandible using calvarial split bone grafts for implant-supported oral rehabilitation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Jan;101(1):35-42.

-
- 13.- **Bodard AG, Bémer J, Gourmet R, Lucas R, Coroller J, Salino S, et al.** Dental implants and microvascular free fibula flap: 23 patients. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2008 Dec;109(6):363-6.
 - 14.- **Rosenquist B.** Implant placement in combination with nerve transpositioning. Experience with the first 100 cases. Int J Oral Maxillofac Implants. 1994;9:522-31.
 - 15.- **Kanno T, Mitsugi M, Sukegawa S, Hosoe M, Furuki Y.** Computer-simulated bi-directional alveolar distraction osteogenesis. Clin Oral Implants Res. 2008 Dec;19(12):1211-8.
 - 16.- **Fujita A.** Vertical alveolar ridge expansion and simultaneous implant placement in posterior maxilla using segmental osteotomy: report of two cases. J Oral Implantol. 2008;34(6):313-8.
 - 17.- **Lypka M, Afshar A, Pham D, Fortman K, Yamashita DD, Yen S.** Implant-supported distraction osteogenesis: a technique to advance the deficient maxilla. J Craniofac Surg. 2009 Mar;20(2):525-7.
 - 18.- **Oh HK, Park HJ, Cho JY, Kook MS.** Vector control of malpositioned segment during alveolar distraction osteogenesis by using rubber traction. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Mar;67(3):608-12.
 - 19.- **Vrielinck L, Politis C, Schepers S, Pauwels M, Naert I.** Image-based planning and clinical validation of zygoma and pterygoid implant placement in patients with severe bone atrophy using customized drill

guides. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;32(1):7-14.

- 20.- **Balshi SF, Wolfinger GJ, Balshi TJ.** A retrospective analysis of 110 zygomatic implants in a single-stage immediate loading protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009 Mar-Apr;24(2):335-41.
- 21.- **Mozzati M, Monfrin SB, Pedretti G, Schierano G, Bassi F.** Immediate loading of maxillary fixed prostheses retained by zygomatic and conventional implants: 24 month preliminary data for a series of clinical case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008 Mar-Apr;23(2):308-14.
- 22.- **Rossi M, Duarte LR, Mendoça R, Fernández A.** Anatomical bases for the insertion of zygomatic implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008 Dec;10(4):271-5.
- 23.- **Thomason JM, Feine J, Exley C, Maynihan P, Müller F, Naert I, et al.** Mandibular two implant-supported overdentures as the first choice standard of care for edentulous patients the York Consensus Statement. *Br Dent J*. 2009 Aug 22;207(4):185-6.
- 24.- **Turkyilmaz I, Tözüm TF, Tumer C.** Early versus delayed loading of Mandibular Implant-Supported Overdentures: 5-Year Results. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2009 Aug 5.
- 25.- **Martínez-González JM, Barona Dorado C, Cano Sánchez J, Fernández Cáliz F, Sánchez Turrión A.** Evaluation of 80 implants

subjected to immediate loading in edentulous mandibles after two years of follow-up. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006 Mar 1;11(2):E167-70.

- 26.- **Bilhan H, Sönmez E, Mumcu E, Bilgin T.** Immediate loading: Three cases with up to 38 month of clinical follow-up. J Oral Implantol. 2009;35(2):75-81.
- 27.- **Bullón Fernández P.** Diagnóstico por el laboratorio de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Diagnóstico de la periodontitis. Av Period Implant 2004; 16: 35-45.
- 28.- **Llodra – Calvo JC, Bravo – Pérez M, Cortés - Marticorena F.** Encuesta de salud oral en España. RCOE 2002; 7: 19-63.
- 29.- **Martínez-González JM, Barona Dorado C.** Estudio a través de la ortopantomografía de las posibilidades de demanda social en implantología avanzada. Prof Dent 1996; 14: 24-8.
- 30.- **Schwartz Z, Nazazky E, Boyan BD.** Surface microtopography regulated osteointegration: the role of implant surface microtopography in osteointegration. Alpha Omegan. 2005 Jul;98(2):9-19.
- 31.- **Schwartz Z, Lohmann CH, Oefinger J, Bonewald LF, Dean DD, Boyan BD.** Implant surface characteristics modulate differentiation behavior of cells in the osteoblastic lineage. Adv Dent Res. 1999 Jun;13:38-48.
- 32.- **Foitzik C.** ITI sistema de implantes dentales. Edit Avances Madrid. 1994.

-
- 33.- **Mombelli A.** Prevention and therapy of periimplant infections. En proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry. Eds Lang N, Karring T, Lindhe J. Quintessence Publishing Co. Inc Berlin. 1999.
- 34.- **Echevarría García JJ.** Enfermedades periodontales y periimplantarias. Av Period Implant 2003; 15: 149-56.
- 35.- **Lang N, Bragger U, Walter D, Beamer B, Kornman K.** Ligature-induced peri-implant infection cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. Clin Oral Implant Res 1993; 4: 2-11.
- 36.- **Leonhart A, Renvert S, Dahlen G.** Microbial findings at failing implants. Clin Oral Implant Res 1999; 10: 339-45.
- 37.- **Bascones A, González-Moles MA.** Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Av Period Implant 2003; 15: 121-38.
- 38.- **Massada MP, Persson R, Kenny JS, Lee SW, Page RC et al.** Measurement of interleukin- 1 alfa and 1 beta in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. J Periodont Res 1990; 25: 156-63.
- 39.- **Engelbreton SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB.** GCF IL- 1 beta profiles in periodontal disease. J Clin Periodont 2002; 29: 48-53.

-
- 40.- **Graves DT.** Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. J Periodontol 1998; 69: 1419-25.
- 41.- **Peña J.** Inmunología. Bases moleculares y celulares. Edit. Pirámide, Madrid 1998.
- 42.- **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.** Inmunología Celular y Molecular. Edit. Interamericana de España, 1995.
- 43.- **Arnaiz A, Pérez M, Subiza JL, Paz E.** Inmunopatología. Edit. Síntesis, 1997.
- 44.- **Regueiro JR, López Larrea C.** Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. Edit. Médica Panamericana, Madrid 1996.
- 45.- **Barret JT.** Inmunología Médica. Edit. Interamericana, México 1991.
- 46.- **Gray D, Sprent J.** Immunological Memory. Edit. Springer-Verlag, Berlin 1990.
- 47.- **Kubi J.** Immunology. Edit. Freeman and company, New York 1997.
- 48.- **Janeway CA, Travers P.** Immunobiology. The immune System in health and disease. Edit. Churchill Livingstone, 1997.

-
- 49.- **Lagman RE.** The immune system. Edit. Academic Press, San Diego 1989.
- 50.- **Paul WE.** Fundamental Immunology. Edit. Raven Press, Philadelphia 1998.
- 51.- **Roitt IM, Brostoff Y, Male D.** Immunology. Edit. Harcourt-Brace. Madrid, 2000.
- 52.- **Lowry SF.** Cytokine mediators of immunity and inflammation. Arch Surg 1993;128:1235-41.
- 53.- **Hamblin AS.** Cytokines. En: Rickwood, D. editor. Cytokine and cytokine receptors. Oxford: Oxford University Press. 1993:1-81.
- 54.- **Buendía E, Badrinas F, Bas J, Corominas M, Mestre M, Urbiztondo I.** Immunología 1ª edición. Edit. Pregrado, Madrid 1991.
- 55.- **Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP.** Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin-1 receptor antagonist. J Clin Invest 1990;85:1694-7.
- 56.- **Arend WP.** Interleukin-1 receptor antagonist. J Clin Invest 1991;88:1445-51.
- 57.- **Lowry SF, Calvano SE.** Soluble cytokine and hormonal mediators of immunity and inflammation. En: Howard RJ. Editor. Surgical infectious diseases. Tercera edición. Norwalk: Appleton & Lange 1995:313-23.

-
- 58.- **Sims JE, Dower SK.** Interleukin-1 receptors. *Eur Cytokine Netw* 1994;5(6):539-46.
- 59.- **Sims JE, Mullarkey MF, Deyerle KL.** Interleukin-1 receptors. En Romagnani S. Editor. *New advances on cytokines*. New York: Raven Press 1992:315-23.
- 60.- **Geoffrey R, Pugh-Humphreys O, Thomson AW.** Cytokines and their receptors as potential therapeutic targets. En Thomson AW. Editor *The cytokine handboof*. 2ª edición. London: Academic Press. 1994:525-66.
- 61.- **Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP.** Primary and funtional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 1990;343:341-6.
- 62.- **Bertagnolli MM.** The cytokine network. En: Kerkaporta C, Editor. *Cytokines and T lymphocytes*. Boca Raton: CRC Press 1993;39-57.
- 63.- **McIlraith MJ, Lipsky PE.** Interleukin-2. En: Snapper CM. Editors. *Cytokine regulation of humoral immunity*. Chichester: John Wiley & Sons. 1996:159.
- 64.- **Sheeran P, Hall GM.** Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:201-19.
- 65.- **Cassatella MA.** The cytokines. En: Cassatella MA. Editor. *Cytokines produced by polymorphonuclear neutrophils: molecular and biological aspects*. New York: Chapman & Hall 1996:9-38.

-
- 66.- **Fong Y, Moldawer LL, Shires GT, Lowry SF.** The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. Surgery , Gynecol Obstet 1990;170:363-71.
- 67.- **Oppenheim JJ, Saklatvala J.** Cytokines and their receptors. En Oppenheim JJ. Editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New York: Oxford University Press 1993:3-15.
- 68.- **Ershler WB, Sun WH, Binkley N, Gravenstein S, Volk MJ, Kamoske G, et al.** Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. Lymphokine Cytokine Res 1993; 12(4):225-30.
- 69.- **Geistfer M, Richards C, Baumann M.** Regulation of IL-6 and the hepatic receptor in acute inflammation in vivo. Cytokine 1993;5(1):1-7.
- 70.- **Kishimoto T.** Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. J Autoimmun 1992;5:123-32.
- 71.- **Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP.** High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evaluation during sepsis, prognostic value and interplay with other cytokines. Am J Med 1991;91:23-9.
- 72.- **Van Snick J.** Interleukin-6. An overview. Annu Rev Immunol 1990;8:253-78.

-
- 73.- **Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A.** Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 1990;79:161-5.
- 74.- **Lotz M.** Interleukin-6: a comprehensive review. En:Kurzrock R. Editor. Cytokines: interleukins and their receptors. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers. 1995:209-33.
- 75.- **Sharma S, Saimbi CS, Koirala B, Shukla R.** Effect of various mouthwashes on the levels of interleukin-2 and interferon-gamma in chronic gingivitis. J Clin Pediatric Dent 2008;32(2)111-4.
- 76.- **Kishimoto T.** The biology of interleukin-6. Blood 1989;74(1):1-10.
- 77.- **Yanaka T, Katada Y, Suemura M, Kishimoto T.** Interleukin=6. En Snapper CM editor. Cytokine regulation of humoral immunity. Chichester John Wiley 1996.251-72.
- 78.- **Hoffman R, Henning H, Schulze-Specking A, Decker K.** regulation of interleukin-6 receptor expression in rat kupffer cells: modulation by cytokines, dexamethasone and prostaglandin E2. J Hepatol 1994; 21:543-50.
- 79.- **Bauer J.** Interleukin – 6 and its receptor during homeostasis,inflammation and tumor growth. Klin Wochenschr 1989;67:697-706.

-
- 80.- **Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, Kishimoto T, Loskutoff DJ, Carson DA.** Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 1989;142(1):144-7.
- 81.- **Gazivoda D, Dzopalic T, Bozic B, Tatomirovic Z, Brkic Z, Colic M.** Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. *J Oral Pathol Med.* 2009 Aug;38(7):605-11.
- 82.- **McClain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B.** Increased plasma interleukin-6 levels in head injury patients. En Dinarello CA. Editor. *The physiological and pathological effects of cytokines.* New York: John Wiley & Sons. 1990;61-7.
- 83.- **Arend Wp, Dayer JM.** Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(3):305-15.
- 84.- **Groeneveld PM, Kwappenberg KM, Langermans JAM.** Relation between pro and antiinflammatory cytokines and the production of nitric oxide in severe sepsis. *Cytokine* 1997;9:138-42.
- 85.- **Ypshizawa k, Naruto M, Ida N.** Injection time of interleukin-6 determines fatal outcome in experimental endotoxin shock. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:995-1000.
- 86.- **Le J, Vilcex J.** Interlukine-6 a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Investig* 1989;61:588-602.

-
- 87.- **Rossio JL, Gearing JH.** Measurement of cytokines. En Oppenheim JJ. Editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New York: Oxford University Press 1993:16-20.
- 88.- **Lindeman A, Riedel D, Oster W.** et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes. J Clin Invest 1989;83:1308-12.
- 89.- **Eisenstein EM.** Cytokines: key mediators of immunity and inflammation. En:Fiocchi C. Editor. Cytokines in inflammatory bowel disease. New York: Chapman & Hall 1996:1-25.
- 90.- **Buser D, Schroeder A, Sutter F, Lang NP.** New ITI-implant concept-indications and clinical aspects. Quintessenz. 1989 Jan;40(1):17-34.
- 91.- **Wedgwood D, Jennings KJ, Critchlow HA, Watkinson AC, Shepherd JP, et al.** Experience with ITI osseointegrated implants at five centres in the UK. Br J Oral Maxillofac Surg. 1992 Dec;30(6):377-81.
- 92.- **Buser D, Weber HP, Brägger U, Balsiger C.** Tissue integration of one-stage implants: three-year results of a prospective longitudinal study with hollow cylinder and hollow screw implants. Quintessence Int. 1994 Oct;25(10):679-86
- 93.- **Lang NP, Brägger U, Hämmerle CH, Sutter F.** Immediate transmucosal implants using the principle of guided tissue regeneration. I. Rationale, clinical procedures and 30-month results. Clin Oral Implants Res. 1994 Sep;5(3):154-63.
- 94.- **Barboza EP, Caula AL.** Diagnoses, clinical, classification, and proposed treatment of spontaneous early exposure of submerged implants. Implant Dent 2002; 11(4): 331-7.

-
- 95.- **Tal H.** Spontaneous early exposure of submerged implants: I. Classification and clinical observations. J Periodontol 1999; 70(2): 213-9.
- 96.- **Toljanic JA, Banakis ML, Willes LA, Graham L.** Soft tissue exposure of endosseous implants between stage I and stage II surgery as a potential indicator of early crestal bone loss. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14(3): 436-41.
- 97.- **Tal H, Artzi Z, Moses O, Nemcovsky CE, Kozlovsky A.** Spontaneous early exposure of submerged endosseous implants resulting in crestal bone loss: a clinical evaluation between stage I and stage II surgery. Int J Oral Maxillofac Implants 2001; 16(4): 514-21.
- 98.- **Barboza EP, Caula AL, Carvalho WR.** Crestal bone loss around submerged and exposed unloaded dental implants: a radiographic and microbiological descriptive study. Implant Dent 2002; 11(2): 162-9.
- 99.- **Tal H, Dayan D.** Spontaneous early exposure of submerged implants: II. Histopathology and histomorphometry of non-perforated mucosa covering submerged implants. J Periodontol 2000; 71(8): 1224-30.
- 100.- **Tal H, Dayan D.** Spontaneous early exposure of submerged implants: III. Histopathology of perforated mucosa covering submerged implants. J Periodontol 2000; 71(8): 1231-5.
- 101.- **Carmichael RP, Apse P, Zarb GA, Mc-Culloch AG.** Biological, Microbiological and clinical aspects of the periimplant mucosa. The Branemark Osseointegrated implant. Chicago. Edit. Quint Essence 1989.

-
- 102.- **Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP.** The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. J Clin Periodontol 1995 Feb; 22(2):124-30.
- 103.- **Seymour G, Gemmel E, Lenz L, Henry P, Bower R, Yamazaki K.** Immunohistologic analysis of the inflammatory infiltrates associated with osseointegrated implants. Int J Oral Maxillofac Implant 1989; 4(3):191-8.
- 104.- **Sanz M, Alandez J, Lázaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D.** Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. Clin Oral Implants Res 1991; 3: 128-34.
- 105.- **Adongianaki E, Mooney J, Wennstrom JL, Lekholm U, Kinane DF.** Acute-phase proteins and immunoglobulin G against Porphyromonas gingivalis in peri-implant crevicular fluid: a comparison with gingival crevicular fluid. Clin Oral Implants Res 1995 Mar;6(1):14-23.
- 106.- **Esposito M, Thomsen P, Möine J, Gretzer C, Ericson LE, Lekholm U.** Immunohistochemistry of soft tissues surrounding late failures of Branemark implants. Clin Oral Implants Res 1997;8(5):352-66.
- 107.- **Talarico GM, Neiders ME, Comeau RL, Choen RE.** Phenotypic characterization of mononuclear cells from gingival associated with periodontitis and peri-implants. J Oral Implantol 1997;23(1-2):5-11.
- 108.- **Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J.** Composition of plaque associated lesions in the gingival and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. J Clin Periodontol 1997; 24: 119-23.

-
- 109.- **Piattelli A, Scarano A, Piattelli M.** Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years experience. J Periodontol 1998; 69: 178-84.
- 110.- **Kronström M, Svenson B, Hellman M, Persson GR.** Early implant failures in patients treated with Bränemark System Titanium dental implants: a retrospective study. Int J Oral Maxillofac Implants 2001 Mar-Apr;16(2):201-7.
- 111.- **Sakai Y, Shimauchi H, Ito H-O, Kitamura M, Okada H.** Porphyromonas gingivalis-specific IgG subclass antibody levels as immunological risk indicators of periodontal bone loss. J Clin Periodontol. 2001;28:853-9.
- 112.- **Gualini F, Berglundh T.** Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. J Clin Periodontol 2003;30:14-8.
- 113.- **Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G.** Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. Clin Implant Dent Related Res 2005;7(1):51-59.
- 114.- **Nowzari H, Botero JE, DeGiacomo M, Villacres MC, Rich SK.** Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth. Clin Implant Dent Relat Res 2008 Sep;10(3):166-73.
- 115.- **Farstad IN, Halstensen TS, Fausa O, Brandtzaeg P.** Heterogeneity of M-cell-associated B and T cells in human Peyer's patches. Immunology 1994 Nov; 83(3):457-64.

-
- 116.- **Whiteside TL, Herberman RB.** Role of human natural killer cells in health and disease. Clin Diagn Lab Immunol. 1994 Mar;1(2):125-33.
- 117.- **Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO et al.** Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. Gastroenterology 1989;97:1562-84.
- 118.- **Zeitz M, Green WC, Peffer NJ.** Lymphocyte isolated from the intestinal lamina propria of normal nonhuman primates have increased expression of genes associated with T-cell activation. Gastroenterology 1988;94:647-55.
- 119.- **Ihan Hren N, Gubina M, Kozelj V, Ihan A.** Immune response in chronic periapical parodontitis. Pflugers Arch 2000;440(5 Suppl):R86-8.
- 120.- **Nakajima T, Ueki - Maruyama K, Oda T, Ohsawa Y, Ito H, Seymour GJ et al.** Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. J Dent Res 2005 Jul;84(7):639-43.
- 121.- **Borch TS, Løbner M, Bendtzen K, Holmstrup P, Nielsen CH.** Decreased interleukin-2 responses to *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* in generalized aggressive periodontitis. J Periodontol 2009 May;80(5):800-7.
- 123.- **Boismenu R, Havran WL.** Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. Science 1994 Nov 18;266(5188):1253-5.

-
- 124.- **Kronenberg M, Cheroutre H.** Do mucosal T cells prevent intestinal inflammation?. *Gastroenterology* 2000;118:974-7.
- 125.- **Spenser J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA.** Gamma/delta T cells and the diagnosis of celiac disease. *Clin Exp Immunol* 1991 Jul;85:109-13.
- 126.- **Kawanishi H, Saltzman L, Strober W.** Mechanisms regulating IgA class-specific immunoglobulin production in murine gut associated lymphoid tissue. T cells derived from Peyer's patches that switch sIgM B cells to sIgA cells in vitro. *J Exp Med* 1983;157-433.
- 127.- **Fox A, Maddox JF, de Veer MJ, Meeusen EN.** Gammadelta TCR + cells of the pregnant ovine uterus express variable T cell receptors and contain granulysin. *J Reprod Immunol.* 2010 Jan;84(1):52-6.
- 128.- **James SP, Zeith M, Kanof M, Kwan WC.** Intestinal Lymphocyte populations and mechanisms of cell-mediated immunity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1988;8:369-91.
- 129.- **Lawn AM, Rose ME, Bradley JW, Rennie MC.** Lymphocytes of the intestinal mucosa of chickens. *Cell Tissue Res* 1988 Jan;251(1):189-95.
- 130.- **Manzano M, Abadia-Molina AC, García Olivares E, Gil A, Rueda R.** Absolute Counts and Distribution of Lymphocyte subsets in small intestine in BALB/c mice change during weaning. *J Nutr* 2002 Sep;132(9):2757-62.

-
- 131.- **Fubara ES, Freten R.** Source and protective function of coproantibodies in intestinal disease. *Am J Clin Nutr* 1972;25:137-42.
- 132.- **Suzuki H.** Differences in intraepithelial lymphocytes in the proximal, middle, distal parts of small intestine, cecum, and colon of mice. *Immunol Invest.* 2009;38(8):780-96.
- 133.- **Campos MI, Godoy dos Santos MC, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJ, Line SR.** Interleukin-2 and interleukin-6 gene promoter polymorphisms, and early failure of dental implants. *Implant Dent* 2005 Dec;14(4):391-6.

IX.- BIBLIOGRAFÍA

POR ORDEN ALFABÉTICO.

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología Celular y Molecular. Edit. Interamericana de España, 1995.

Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg. 1981 Dec;10(6):387-416.

Arend Wp, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990;33(3):305-15.

Adongianaki E, Mooney J, Wennstrom JL, Lekholm U, Kinane DF. Acute-phase proteins and immunoglobulin G against Porphyromonas gingivalis in peri-implant crevicular fluid: a comparison with gingival crevicular fluid. Clin Oral Implants Res 1995 Mar;6(1):14-23.

Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin-1 receptor antagonist. J Clin Invest 1990;85:1694-7.

Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. J Clin Invest 1991;88:1445-51.

Arnaiz A, Pérez M, Subiza JL, Paz E. Inmunopatología. Edit. Síntesis, 1997.

Balshi SF, Wolfinger GJ, Balshi TJ. A retrospective analysis of 110 zygomatic implants in a single-stage immediate loading protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009 Mar-Apr;24(2):335-41.

Barboza EP, Caula AL, Carvalho WR. Crestal bone loss around submerged and exposed unloaded dental implants: a radiographic and microbiological descriptive study. *Implant Dent* 2002; 11(2): 162-9.

Barboza EP, Caula AL. Diagnoses, clinical, classification, and proposed treatment of spontaneous early exposure of submerged implants. *Implant Dent* 2002; 11(4): 331-7.

Barona Dorado C, Martínez-González JM, Ortega Aranegui R, Baos Cañas MT, Donado Azcárate A. Diagnostico radiológico en Implantología oral. *Profesión Dental* 1999 mar; 2(3):29-33.

Barret JT. *Inmunología Médica.* Edit. Interamericana, México 1991.

Bascones A, González-Moles MA. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Period Implant* 2003; 15: 121-38.

Bauer J. Interleukin-6 and its receptor during homeostasis, inflammation and tumor growth. *Klin Wochenschr* 1989;67:697-706.

Becker W, Goldstein M, Becker BE, Sennerby L, Kois D, Hujoel P. Minimally invasive flapless implant placement: follow-up results from a multicenter study. *J Periodontol* 2009 Feb;80(2):347-52.

Bertagnolli MM. The cytokine network. En: Kerkaporta C, Editor. Cytokines and T lymphocytes. Boca Raton: CRC Press 1993;39-57.

Bilhan H, Sönmez E, Mumcu E, Bilgin T. Immediate loading: Three cases with up to 38 month of clinical follow-up. J Oral Implantol. 2009;35(2):75-81.

Blake F, Bubenheim M, Heiland M, Pohlenz P, Schmelzle R, Gbara A. Retrospective assessment of the peri-implant mucosa of implant inserted in reanastomosed or free bone grafts from the fibula or iliac crest. Int J Oral Maxillofac Implants. 2008 Nov-Dec;23(6):1102-8.

Bodard AG, Bémer J, Gourmet R, Lucas R, Coroller J, Salino S, et al. Dental implants and microvascular free fibula flap: 23 patients. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2008 Dec;109(6):363-6.

Boismenu R, Havran WL. Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. Science 1994 Nov 18;266(5188):1253-5.

Borch TS, Løbner M, Bendtzen K, Holmstrup P, Nielsen CH. Decreased interleukin-2 responses to *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* in generalized aggressive periodontitis. J Periodontol 2009 May;80(5):800-7.

Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. Gastroenterology 1989;97:1562-84.

Buendía E, Badrinas F, Bas J, Corominas M, Mestre M,

Urbiztondo I. Inmunología 1ª edición. Edit. Pregrado, Madrid 1991.

Bullón Fernández P. Diagnóstico por el laboratorio de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Diagnóstico de la periodontitis. Av Period Implant 2004; 16: 35-45.

Buser D, Schroeder A, Sutter F, Lang NP. New ITI-implant concept- indications and clinical aspects. Quintessenz. 1989 Jan;40(1):17-34.

Buser D, Weber HP, Brägger U, Balsiger C. Tissue integration of one-stage implants: three-year results of a prospective longitudinal study with hollow cylinder and hollow screw implants. Quintessence Int. 1994 Oct;25(10):679-86

Calandra T, Gerain J, Heumann D Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evaluation during sepsis, prognostic value and interplay with other cytokines. Am J Med 1991;91:23-9.

Campos MI, Godoy dos Santos MC, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJ, Line SR. Interleukin-2 and interleukin-6 gene promoter polymorphisms, and early failure of dental implants. Implant Dent 2005 Dec;14(4):391-6.

Carmichael RP, Apse P, Zarb GA, Mc-Culloch AG. Biological, Microbiological and clinical aspects of the periimplant mucosa. The

Branemark Osseointegrated implant. Chicago. Edit. Quint Essence 1989.

Cassatella MA. The cytokines. En: Cassatella MA. Editor. Cytokines produced by polymorphonuclear neutrophils: molecular and biological aspects. New York: Chapman & Hall 1996:9-38.

Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 1990;79:161-5.

Echevarría García JJ. Enfermedades periodontales y periimplantarias. Av Period Implant 2003; 15: 149-56.

Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP. Primary and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. Nature 1990;343:341-6.

Eisenstein EM. Cytokines: key mediators of immunity and inflammation. En: Fiocchi C. Editor. Cytokines in inflammatory bowel disease. New York: Chapman & Hall 1996:1-25.

Engelbrecht SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1 beta profiles in periodontal disease. J Clin Periodont 2002; 29: 48-53.

Ershler WB, Sun WH, Binkley N, Gravenstein S, Volk MJ, Kamoske G, et al. Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is

modifiable by dietary restriction. Lymphokine Cytokine Res 1993; 12(4):225-30.

Esposito M, Thomsen P, Möine J, Gretzer C, Ericson LE, Lekholm U. Immunohistochemistry of soft tissues surrounding late failures of Branemark implants. Clin Oral Implants Res 1997;8(5):352-66.

Farstad IN, Halstensen TS, Fausa O, Brandtsaeg P. Heterogeneity of M-cell-associated B and T cells in human Peyer's patches. Immunology 1994 Nov; 83(3):457-64.

Foitzik C. ITI sistema de implantes dentales. Edit Avances Madrid. 1994.

Fong Y, Moldawer LL, Shires GT, Lowry SF. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. Surgery , Gynecol Obstet 1990;170:363-71.

Fox A, Maddox JF, de Veer MJ, Meeusen EN. Gammadelta TCR + cells of the pregnant ovine uterus express variable T cell receptors and contain granulysin. J Reprod Immunol. 2010 Jan;84(1):52-6.

Fubara ES, Freten R. Source and protective function of coproantibodies in intestinal disease. Am J Clin Nutr 1972;25:137-42.

Fujita A. Vertical alveolar ridge expansion and simultaneous implant placement in posterior maxilla using segmental osteotomy: report of two cases. J Oral Implantol. 2008;34(6):313-8.

Gazivoda D, Dzopalic T, Bozic B, Tatomirovic Z, Brkic Z, Colic M. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. J Oral Pathol Med. 2009 Aug;38(7):605-11.

Geistfer M, Richards C, Baumann M. Regulation of IL-6 and the hepatic receptor in acute inflammation in vivo. Cytokine 1993;5(1):1-7.

Geoffrey R, Pugh-Humphreys O, Thomson AW. Cytokines and their receptors as potential therapeutic targets. En Thomson AW. Editor The cytokine handbook. 2ª edición. London: Academic Press. 1994:525-66.

Gerressen M, Prescher A, Riescher D, Van Der Ven D, Ghassemi A. Tibial versus iliac bone grafts: a comparative examination in 15 freshly preserved adult cadavers. Clin Oral Implants Res. 2008 Dec;19(12):1270-5.

Graves DT. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. J Periodontol 1998; 69: 1419-25.

Gray D, Sprent J. Immunological Memory. Edit. Springer-Verlag, Berlin 1990.

Groeneveld PM, Kwappenberg KM, Langermans JAM. Relation between pro and antiinflammatory cytokines and the production of nitric oxide in severe sepsis. Cytokine 1997;9:138-42.

Gutta R, Waite PD, Cranial bone grafting and simultaneous implants: a submental technique to reconstruct the atrophic mandible. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Sep;46(6):477-9.

Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. J Clin Periodontol 2003;30:14-8.

Halpern KL, Halpern EB, Ruggiero S. Minimally invasive implant and sinus lift surgery with immediate loading. J Oral Maxillofac Surg 2006 Nov;64(11):1635-8.

Hamblin AS. Cytokines. En: Rickwood, D. editor. Cytokine and cytokine receptors. Oxford: Oxford University Press. 1993:1-81.

Hoffman R, Henning H, Schulze-Specking A, Decker K. regulation of interleukin-6 receptor expression in rat kupffer cells: modulation by cytokines, dexamethasone and prostaglandin E2. J Hepatol 1994; 21:543-50.

Ihan Hren N, Gubina M, Kozelj V, Ihan A. Immune response in chronic periapical parodontitis. Pflugers Arch 2000;440(5 Suppl):R86-8.

James SP, Zeith M, Kanof M, Kwan WC. Intestinal Lymphocyte populations and mechanisms of cell-mediated immunity. Immunol Allergy Clin North Am 1988;8:369-91.

Janeway CA, Travers P. Immunobiology. The immune System in health and disease. Edit. Churchill Livingstone, 1997.

Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. Clin Implant Dent Related Res 2005;7(1):51-59.

Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, Ishimoto T, Loskutoff DJ,

Carson DA. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. J Immunol 1989;142(1):144-7.

Kanno T, Mitsugi M, Sukegawa S, Hosoe M, Furuki Y. Computer-simulated bi-directional alveolar distraction osteogenesis. Clin Oral Implants Res. 2008 Dec;19(12):1211-8.

Kawanishi H, Saltzman L, Strober W. Mechanisms regulating IgA class-specific immunoglobulin production in murine gut associated lymphoid tissue. T cells derived from Peyer's patches that switch sIgM B cells to sIgA cells in vitro. J Exp Med 1983;157-433.

Kishimoto T. Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. J Autoimmun 1992;5:123-32.

Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood 1989;74(1):1-10.

Kronenberg M, Cheroutre H. Do mucosal T cells prevent intestinal inflammation?. Gastroenterology 2000;118:974-7.

Kronström M, Sverson B, Hellman M, Persson GR. Early implant failures in patients treated with Bränemark System Titanium dental implants: a retrospective study. Int J Oral Maxillofac Implants

2001 Mar-Apr;16(2):201-7.

Kubi J. Immunology. Edit. Freeman and company, New York 1997.

Lagman RE. The immune system. Edit. Academic Press, San Diego 1989.

Lang N, Bragger U, Walter D, Beamer B, Kornman K. Ligature-induced peri-implant infection cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. Clin Oral Implant Res 1993; 4: 2-11.

Lang NP, Bragger U, Hämmerle CH, Sutter F. Immediate transmucosal implants using the principle of guided tissue regeneration. I. Rationale, clinical procedures and 30-month results. Clin Oral Implants Res. 1994 Sep;5(3):154-63.

Lawn AM, Rose ME, Bradley JW, Rennie MC. Lymphocytes of the intestinal mucosa of chickens. Cell Tissue Res 1988 Jan;251(1):189-95.

Le J, Vilcex J. Interlukine-6 a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. Lab Investig 1989;61:588-602.

Leonhart A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. Clin Oral Implant Res 1999; 10: 339-45.

Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J. Composition of plaque associated lesions in the gingival and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. J Clin Periodontol 1997; 24: 119-23.

Lindeman A, Riedel D, Oster W. et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes. J Clin Invest 1989;83:1308-12.

Lotz M. Interleukin-6: a comprehensive review. En:Kurzrock R. Editor. Cytokines: interleukins and their receptors. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers. 1995:209-33.

Lowry SF, Calvano SE. Soluble cytokine and hormonal mediators of immunity and inflammation. En: Howard RJ. Editor. Surgical infectious diseases. Tercera edición. Norwalk: Appleton & Lange 1995:313-23.

Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. Arch Surg 1993;128:1235-41.

Lypka M, Afshar A, Pham D, Fortman K, Yamashita DD, Yen S. Implant-supported distraction osteogenesis: a technique to advance the deficient maxilla. J Craniofac Surg. 2009 Mar;20(2):525-7.

Llodra-Calvo JC, Bravo-Pérez M, Cortés-Marticorena F. Encuesta de salud oral en España. RCOE 2002; 7: 19-63.

Manzano M, Abadia-Molina AC, García Olivares E, Gil A, Rueda R. Absolute Counts and Distribution of Lymphocyte subsets in small intestine in BALB/c mice change during weaning. J Nutr 2002 Sep;132(9):2757-62.

Martínez-González JM, Barona Dorado C, Cano Sánchez J, Fernández Cáliz F, Sánchez Turrión A. Evaluation of 80 implants subjected to immediate loading in edentulous mandibles after two years of follow-up. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006 Mar 1;11(2):E167-70.

Martínez-González JM, Barona Dorado C. Estudio a través de la ortopantomografía de las posibilidades de demanda social en implantología avanzada. Prof Dent 1996; 14: 24-8.

Massada MP, Persson R, Kenny JS, Lee SW, Page RC et al. Measurement of interleukin- 1 alfa and 1 beta in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. J Periodont Res 1990; 25: 156-63.

McClain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B. Increased plasma interleukin-6 levels in head injury patients. En Dinarello CA. Editor. The physiological and pathological effects of cytokines. New York: John Wiley & Sons. 1990;61-7.

McIlraith MJ, Lipsky PE. Interleukin-2. En: Snapper CM. Editors. Cytokine regulation of humoral immunity. Chichester: John Wiley & Sons. 1996:159.

Mombelli A. Prevention and therapy of periimplant infections. En proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry. Eds Lang N, Karring T, Lindhe J. Quintessence Publishing Co. Inc Berlin. 1999.

Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. J Clin Periodontol 1995 Feb; 22(2):124-30.

Moses O, Nemcovsky CE, Langer Y, Tal H. Severely resorbed mandible treated with iliac crest autogenous bone graft and dental implants: 17-year follow-up. Int J Oral Maxillofac Implants. 2007 Nov-Dec;22(6):1017-21.

Mozzati M, Monfrin SB, Pedretti G, Schierano G, Bassi F. Immediate loading of maxillary fixed prostheses retained by zygomatic and conventional implants: 24 month preliminary data for a series of clinical case reports. Int J Oral Maxillofac Implants. 2008 Mar-Apr;23(2):308-14.

Nakajima T, Ueki-Maruyama K, Oda T, Ohsawa Y, Ito H, Seymour GJ et al. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. J Dent Res 2005 Jul;84(7):639-43.

Nowzari H, Botero JE, DeGiacomo M, Villacres MC, Rich SK.
Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth. Clin Implant Dent Relat Res 2008 Sep;10(3):166-73.

Oh HK, Park HJ, Cho JY, Kook MS. Vector control of malpositioned segment during alveolar distraction osteogenesis by using rubber traction. J Oral Maxillofac Surg. 2009 Mar;67(3):608-12.

Oppenheim JJ, Saklatvala J. Cytokines and their receptors. En Oppenheim JJ. Editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New York: Oxford University Press 1993:3-15.

Paul WE. Fundamental Immunology. Edit. Raven Press, Philadelphia 1998.

Peña J. Inmunología. Bases moleculares y celulares. Edit. Pirámide, Madrid 1998.

Piattelli A, Scarano A, Piattelli M. Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years experience. J Periodontol 1998; 69: 178-84.

Regueiro JR, López Larrea C. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. Edit. Médica Panamericana, Madrid 1996.

Roitt IM, Brostoff Y, Male D. Immunology. Edit. Harcourt-Brace. Madrid, 2000.

Rosenquist B. Implant placement in combination with nerve transpositioning. Experience with the first 100 cases. Int J Oral Maxillofac Implants. 1994;9:522-31.

Rossi M, Duarte LR, Mendonça R, Fernández A. Anatomical bases for the insertion of zygomatic implants. Clin Implant Dent Relat Res. 2008 Dec;10(4):271-5.

Rossio JL, Gearing JH. Measurement of cytokines. En Oppenheim JJ. Editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New York: Oxford University Press 1993:16-20.

Sakai Y, Shimauchi H, Ito H-O, Kitamura M, Okada H. Porphyromonas gingivalis-specific IgG subclass antibody levels as immunological risk indicators of periodontal bone loss. J Clin Periodontol. 2001;28:853-9.

Sanz M, Alandez J, Lázaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. Clin Oral Implants Res 1991; 3: 128-34.

Schwart Z, Lohmann CH, Oefinger J, Bonewald LF, Dean DD, Boyan BD. Implant surface characteristics modulate differentiation behavior of cells in the osteoblastic lineage. Adv Dent Res. 1999 Jun;13:38-48.

Schwartz Z, Nazazky E, Boyan BD. Surface microtopography regulated osteointegration: the role of implant surface microtopography in osteointegration. Alpha Omega. 2005 Jul;98(2):9-19.

Seymour G, Gemmel E, Lenz L, Henry P, Bower R, Yamazaki K. Immunohistologic analysis of the inflammatory infiltrates associated with osseointegrated implants. Int J Oral Maxillofac Implant 1989; 4(3):191-8.

Sharma S, Saimbi CS, Koirala B, Shukla R. Effect of various mouthwashes on the levels of interleukin-2 and interferon-gamma in chronic gingivitis. J Clin Pediatr Dent 2008;32(2):111-4.

Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth 1997;78:201-19.

Sims JE, Dower SK. Interleukin-1 receptors. Eur Cytokine Netw 1994;5(6):539-46.

Sims JE, Mullarkey MF, Deyerle KL. Interleukin-1 receptors. En Romagnani S. Editor. New advances on cytokines. New York: Raven Press 1992:315-23.

Smolka W, Bosshardt DD, Mericske-Stern R, Iizuka T. Reconstruction of the atrophic mandible using calvarial split bone grafts for implant-supported oral rehabilitation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Jan;101(1):35-42.

Spenser J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA. Gamma/delta T cells and the diagnosis of celiac disease. Clin Exp Immunol 1991 Jul;85:109-13.

Suzuki H. Differences in intraepithelial lymphocytes in the proximal, middle, distal parts of small intestine, cecum, and colon of mice. Immunol Invest. 2009;38(8):780-96.

Tal H, Artzi Z, Moses O, Nemcovsky CE, Kozlovsky A.

Spontaneous early exposure of submerged endosseous implants resulting in crestal bone loss: a clinical evaluation between stage I and stage II surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16(4): 514-21.

Tal H, Dayan D. Spontaneous early exposure of submerged implants: II. Histopathology and histomorphometry of non-perforated mucosa covering submerged implants. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1224-30.

Tal H, Dayan D. Spontaneous early exposure of submerged implants: III. Histopathology of perforated mucosa covering submerged implants. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1231-5.

Tal H. Spontaneous early exposure of submerged implants: I. Classification and clinical observations. *J Periodontol* 1999; 70(2): 213-9.

Talarico GM, Neiders ME, Comeau RL, Choen RE. Phenotypic characterization of mononuclear cells from gingival associated with periodontitis and peri-implants. *J Oral Implantol* 1997;23(1-2):5-11.

Thomason JM, Feine J, Exley C, Maynihan P, Müller F, Naert I, et al. Mandibular two implant - supported overdentures as the first choice standard of care for edentulous patients the York Consensus Statement. *Br Dent J.* 2009 Aug 22;207(4):185-6.

Toffler M. Treating atrophic posterior maxilla by combining short implants with minimally invasive osteotome procedures. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2006 Jun;18(5):301-8.

Toljanic JA, Banakis ML, Willes LA, Graham L. Soft tissue exposure of endosseous implants between stage I and stage II surgery as a potential indicator of early crestal bone loss. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14(3): 436-41.

Turkyilmaz I, Tözüm TF, Tumer C. Early versus delayed loading of Mandibular Implant-Supported Overdentures: 5-Year Results. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2009 Aug 5.

Van Snick J. Interleukin-6. An overview. *Annu Rev Immunol* 1990;8:253-78.

Vrielinck L, Politis C, Schepers S, Pauwels M, Naert I. Image-based planning and clinical validation of zygoma and pterygoid implant placement in patients with severe bone atrophy using customized drill guides. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;32(1):7-14.

Wedgwood D, Jennings KJ, Critchlow HA, Watkinson AC, Shepherd JP, et al. Experience with ITI osseointegrated implants at five centres in the UK. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992 Dec;30(6):377-81.

Whiteside TL, Herberman RB. Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994 Mar;1(2):125-33.

Yanaka T, Katada Y, Suemura M, Kishimoto T. Interleukin=6. En Snapper CM editor. *Cytokine regulation of humoral immunity*. Chichester John Wiley 1996.251-72.

Ypshizawa k, Naruto M, Ida N. Inyection time of interleukin-6 determines fatal outcome in experimental endotoxin shock. J Interferon Cytokine Res 1996;16:995-1000.

Yura S, Kato T, Ooi K, Izumiyama Y. A combination of three minimally invasive surgical procedures for implant placement in the posterior maxilla with insufficient bone quantity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008 Aug; 106(2):E1-5.

Zeitz M, Green WC, Peffer NJ. Lymphocyte isolated from the intestinal lamina propia of normal nonhuman primates have incleased expression of genes associated with T-cell activation. Gastroenterology 1988;94:647-55.

Zeren KJ. Minimally invasive extraction and immediate implant placement: the preservation of esthetics. Int J Periodontics Restorative Dent 2006 Apr;26(2):171-81.